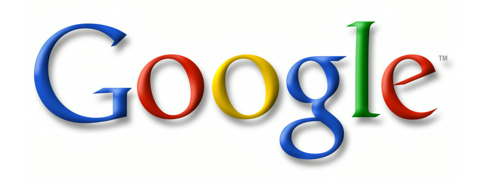
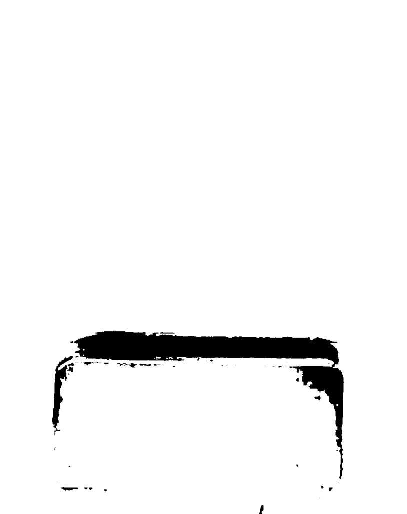

Google


UC-NRLF
B 4 247 377



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

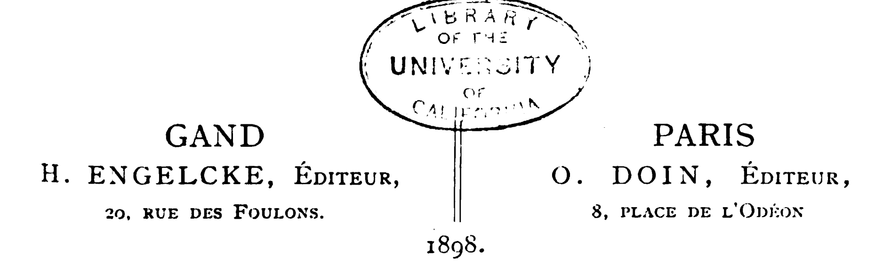
PHARMACODYNAMIE

PUBLIÉES PAR

S. Arloing, Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **V. Cervello,** Palerme; **J. Denys,** Louvain; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **R. Kobert,** Goerbersdorf; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **M. v. Nencki,** St Pétersbourg; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **J. L. Prevost,** Genève; **E. Roux,** Paris; **B. J. Stokvis,** Amsterdam; **E. Van Ermengem,** Gand.

VOLUME IV

avec 76 figures intercalées dans le texte et 7 planches.



GAND
H. ENGELCKE, ÉDITEUR,
20, RUE DES FOULONS.

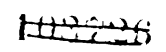
PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON

1898.

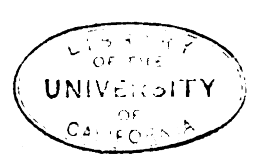


Crocker

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME IV.







TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING.

Des rapports du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques avec les autres propriétés acquises par ce sérum au cours de la maladie

PAR

M. PAUL COURMONT (de Lyon).

La recherche de la nature intime et du rôle du phénomène de l'agglutination chez les organismes infectés par un agent pathogène ou immunisés contre lui, a suivi une marche parallèle à l'étude de cette réaction et des applications dont elle est susceptible.

La formation de la substance agglutinante est-elle utile ou nuisible à l'organisme? A-t-elle un rôle dans sa défense vis-à-vis de l'agent infectieux et devra-t-on la provoquer ou la favoriser comme moyen thérapeutique? Est-elle, au contraire, fabriquée sous l'influence de ce germe infectieux pour ajouter ses effets nocifs à ceux qu'il a déjà produits? En un mot, la production de la substance agglutinante dans l'organisme est-elle un phénomène favorable, de même nature et de même importance que celle des autres propriétés défensives du sérum (vaccinante, bactéricide, etc.)? Voilà les questions capitales qui tendent à se résoudre chaque jour, mais parfois dans des sens un peu différents selon les expérimentateurs.

GRÜBER fait de la réaction agglutinante un signe d'immunité; il admet un parallélisme à peu près absolu entre les pouvoirs agglutinants *in vitro* et les propriétés protectrices d'un sérum. PFEIFFER, ayant tout d'abord porté son attention sur les phénomènes qui se passent *in vivo* sous l'influence des sérums thérapeutiques, tend à refuser aux sérums immunisants toute action sur les bactéries en dehors de l'organisme, *in vitro*.

En tout cas, ces auteurs ont étudié ces phénomènes surtout avec le sérum d'animaux immunisés par des injections de microbes ou de toxines; ces conditions n'étaient pas, croyons-nous, les meilleures pour étudier le rôle de la substance agglutinante. Il est bien difficile, en effet, d'établir chez les animaux en expérience une limite entre l'infection et l'immunité obtenue précisément par une infection graduellement croissante. Dans les maladies cycliques de l'homme, il est au contraire plus facile d'étudier le sérum à des périodes qui correspondent franchement à l'infection ou à l'immunité produite une fois l'infection disparue.

En France, M. WIDAL, étudiant le premier la séro-réaction à la période de début et d'état chez les typhiques, établit la pratique aujourd'hui universelle du séro-diagnostic, il fit de la production par l'organisme de la substance agglutinante une réaction d'infection ou mieux *de la période d'infection*. Il montra en même temps que la séro-réaction pouvait exister en dehors de l'immunité et que celle-ci se produisait plutôt en sens inverse de la production de la substance agglutinante. « La propriété agglutinante, dit M. WIDAL (1), est loin d'être nécessairement liée aux autres qualités acquises par le sérum au cours de l'infection ou de l'immunité ». Le terme d'*ymmunitätsreaction*, employé par l'école de GRÜBER, était donc pour le moins incomplet.

D'ailleurs, il ne nous paraît pas inutile de bien définir les termes employés. Les formules : *réaction d'infection, réaction d'immunité* peuvent prêter à confusion, le mot *réaction* pouvant être pris tantôt dans un sens philosophique (réagir, se défendre), tantôt dans un sens usuel et vulgaire, qui lui attache simplement la signification de signe, symptôme (dans le même sens que réaction, réactif chimique). Dans ce dernier sens les formules de *réaction d'immunité ou d'infection* sont évidemment fautives, la séro-réaction pouvant ne pas exister chez un organisme infecté (à certaines périodes du moins) ou immunisé (WIDAL) et réciproquement pouvant se rencontrer chez un organisme qui n'est pas immunisé ou qui n'est plus infecté.

Dans le premier sens, au contraire, les formules *réaction d'immunité* ou *réaction d'infection* sont également vraies puisque le phénomène de l'agglutination se rencontre à la fois chez les infectés et chez les immunisés, et que dans les deux cas ce phénomène est dû à la *réaction* de l'organisme.

Pour éviter toute confusion il suffit de développer la formule et de dire avec M. WIDAL : La production de la substance agglutinante, que l'on

(1) WIDAL : Presse médicale, 22 déc. 1896.

observe pendant un temps chez les immunisés, est avant tout une *réaction de la période d'infection.*

Ceci n'est pas pour nous surprendre, et, comme nous le disions au début de cet article, les phénomènes d'infection et d'immunisation se trouvent le plus souvent confondus.

La formation de la substance agglutinante est-elle donc un processus de défense de l'organisme? Une réaction de l'organisme peut être favorable ou défavorable, être un symptôme de lutte, mais peut aussi être ordinairement suivie de défaite.

Nous croyons, pour notre part, et pensons démontrer que le phénomène de l'agglutination du b. d'EBERTH par le sérum des typhiques est une preuve des réactions *de défense de l'organisme contre l'infection bacillaire.*

Cette théorie rentre d'ailleurs dans la conception générale des propriétés défensives des humeurs et plus particulièrement des sérums, soutenue par l'école de BOUCHARD, par CHARRIN notamment.

Il n'est plus discuté actuellement, depuis les travaux de cette école et l'avènement de la sérothérapie, que les sérums jouent un rôle prépondérant dans la défense et l'immunisation. Mais l'action bactéricide, immunisante, thérapeutique des sérums s'exerce-t-elle dans les limites mêmes de leur action agglutinante, parallèlement et peut-être proportionnellement à celle-ci, voilà la nouvelle question qui se pose et que nous allons tenter de résoudre ici, du moins partiellement.

CHARRIN et ROGER (1) ont les premiers mis en évidence l'action agglutinante du sérum des immunisés; CHARRIN a ultérieurement plusieurs fois insisté sur la signification de ce phénomène, et en a fait un signe des réactions de défense de l'organisme immunisé.

Les auteurs allemands déjà cités, et auxquels revient le mérite d'avoir étudié dans ses détails l'agglutination par les sérums, ne sont pas d'accord sur cette doctrine de la réaction de défense. Sans doute, ils font de l'agglutination une propriété des sérums d'immunisés, et, de ce fait, quelques uns (GRÜBER) lui accordent une grande importance dans la défense de l'organisme, mais ils s'adressent uniquement à l'animal artificiellement immunisé ou bien aux convalescents, et aucun de leurs travaux ne porte sur la période d'infection des maladies.

PFEIFFER, d'ailleurs, semble rester hostile à l'atténuation possible des microbes par l'agglutination. En France, de nombreux auteurs se sont depuis longtemps occupés du pouvoir bactéricide, immunisant, etc. des

(1) CHARRIN et ROGER : Soc. de Biologie, 1889; C. rendus, p. 709.



sérums, mais aucun, jusqu'à J. NICOLAS, n'avait apporté d'expériences précises dans le but de démontrer les relations possibles entre l'agglutination et les autres propriétés des sérums. J. NICOLAS a recherché le rôle de l'agglutination dans les propriétés bactéricide, immunisante et thérapeutique du sérum des chevaux immunisés expérimentalement par les injections de toxine diphtérique. Il admet que la production de l'agglutination par le sérum antidiphtérique du b. de LÖFFLER s'accompagne d'une atténuation incontestable de la virulence de cet agent pathogène(1).

Mais, comme nous l'avons dit plus haut, il est difficile, chez l'animal artificiellement immunisé par des injections successives, de séparer les processus d'infection de ceux d'immunisation. De plus, on ne peut conclure d'une immunisation artificielle et expérimentale chez l'animal à ce qui se passe chez l'homme au cours des maladies naturelles et de l'immunisation prolongée qui en est souvent la conséquence. La preuve en est d'ailleurs dans ce fait, par exemple, bien prouvé par J. NICOLAS, que le pouvoir agglutinant sur le b. de LÖFFLER du sérum des chevaux artificiellement infectés et immunisés n'a pu être retrouvé dans le sérum des enfants infectés naturellement par le même b. de LÖFFLER.

Il restait donc un chapitre absolument neuf à écrire sur le rôle de l'agglutination dans les propriétés acquises par les sérums humains au cours et à la suite des maladies naturelles.

Pour résoudre cette question nous nous sommes adressé au sérum des typhiques.

L'étude approfondie que nous avions faite de l'agglutination des divers microbes par les sérums des typhiques ou autres, sous la direction de notre maître M. le prof. ARLOING, nous mettait dans les meilleures conditions pour ce travail(2).

La longue durée, l'évolution cyclique de la maladie, la période étendue d'immunité qui lui succède, enfin l'extrême importance et la diffusion de la dothiénenterie donnaient à ces recherches en même temps

---

(1) J. NICOLAS : Soc. de Biologie, 5 Décembre 1896 et Arch. de Pharmacodynamie, 1897, vol. III, fasc. V et VI. « *De l'action agglutinante du sérum antidiphtérique sur le b. de Löffler et de son rôle dans les effets préventif et curatif de ce sérum.* »

(2) Voir PAUL COURMONT : *Action du sérum de styphiques sur le b. d'*EBERTH, *le b. coli et quelques autres microbes ;* Soc. de Biologie, 25 juillet 1896. — *Cent cas de séro-diagnostic chez les typhiques ;* Presse méd., janvier 1897. — *Répartition de la substance agglutinante chez les typhiques ;* Soc. de Biol., 19 février et 20 mars 1897. — *Disparition in vitro du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques lorsqu'on y cultive le b. d'Eberth ;* Soc. de Biol., 20 mars 1897. — *Deux cent quarante cas de séro-diagnostic chez les typhiques ;* Soc. de Biol., juin 1897.

qu'une importance spéciale un terrain de choix pour la solution du problème.

Cependant une difficulté sérieuse résidait dans la virulence souvent faible et inconstante du b. d'EBERTH (1). Aussi, avons-nous dû multiplier les expériences, essayer les propriétés d'un grand nombre de sérums et sacrifier beaucoup d'animaux.

Les expériences qui vont suivre ont été faites sur 78 cobayes avec le sérum de 13 malades différents. Tout ceci a eu du moins la conséquence de donner à notre étude une extension et à nos résultats une importance bien plus grande que nous le pensions au début.

Nous allons exposer la technique suivie par nous, technique dont tous les détails sont indispensables à connaître pour la compréhension de ce travail et pour l'appréciation de ses résultats. Nous pourrons alors aborder la discussion des conclusions de nos expériences, dont on trouvera d'ailleurs le tableau complet à la fin du mémoire.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE.

Dans toutes nos expériences nous avons inoculé des cobayes avec des cultures de b. d'EBERTH agglutinées par du sérum de typhiques et nous avons pris comme témoins des cobayes de même poids inoculés avec une culture identique mais non agglutinée. Il ne suffisait pas de comparer les effets de l'inoculation du b. d'EBERTH agglutiné à celle du b. d'EBERTH pur, il fallait démontrer que d'autres sérums n'avaient pas sur les cultures le même effet atténuant.

Enfin, il fallait s'assurer que la survie possible des animaux infectés par les bacilles agglutinés ne fut pas due à l'injection, en même temps que les bacilles, de la faible quantité de sérum typhique utilisé pour cette agglutination, sérum qui peut être préventif pour les animaux comme l'ont démontré MM. CHANTEMESSE et WIDAL.

Aussi, avons-nous, pour chaque sérum employé, inoculé parallèlement quatre lots de cobayes que nous appellerons pour toutes nos expériences lots A, B, C, D.

Les animaux du lot A étaient inoculés dans le péritoine avec des bacilles agglutinés; ceux du lot B recevaient dans le péritoine la même dose de bacilles non agglutinés, et, en même temps, sous la peau de la cuisse une quantité de sérum égale à celle qui avait servi à l'agglutination des bacilles du lot A. Les animaux du lot C recevaient la même dose de

(1) M. WIDAL mettait ce dernier point en évidence dans un article paru quelque temps après le début de nos recherches (loc. cit.), p. 2.



culture mélangée à du sérum humain non typhique dans les proportions du mélange des cultures du lot A au sérum typhique. Enfin, les animaux du lot D étaient inoculés dans le péritoine avec la même dose de culture pure de b. d'EBERTH.

Il va sans dire que les cobayes, ordinairement au nombre de trois dans chaque lot, étaient rigoureusement pesés et que les poids de tous les lots étaient aussi égaux que possible.

Les cultures inoculées à chaque lot étaient de même provenance, de même âge, faites en même temps, dans le même bouillon et dans des conditions identiques. Ces précautions étaient indispensables pour assurer la rigueur de l'expérience. Le b. d'EBERTH dont nous nous sommes servi a été le même pour toutes les expériences; la dose sûrement mortelle pour un cobaye de 400 grammes était de 2 c.c. 1/2 (avec une dose plus faible la survie était très irrégulière, parfois indéfinie).

Voici comment nous procédions. Une culture en bouillon à 37° de b. d'EBERTH, âgée de 24 heures, était répartie, par doses égales, en tubes stérilisés, après agitation et mélange parfait de la totalité de la culture. La moitié de ces tubes devait servir à l'inoculation intrapéritonéale des lots B et D.

Les autres tubes étaient additionnés de la dose voulue de sérum typhique ou de sérum témoin. Tous ces tubes étaient ensuite laissés à la température de la chambre un nombre d'heures variable selon les expériences, c'est-à-dire soumis aux mêmes conditions extérieures, jusqu'au moment de l'inoculation.

Les doses de sérum employées pour l'agglutination ont été de 1 de sérum pour 10 de culture dans trois expériences, et de 1 pour 15 dans une autre.

Le sang des typhiques a toujours été puisé dans une veine du coude avec une seringue stérilisée et mis en tubes stérilisés. Le sérum était décanté, après coagulation, au bout d'un temps variant de 1 à 10 jours; lorsque la quantité ainsi obtenue était insuffisante, nous avons trituré le caillot et recueilli les dernières parties du sérum rougi d'hémoglobine. Une partie du sérum obtenu était mélangée aux cultures dans les proportions voulues, la même quantité était en même temps répartie dans les mêmes proportions, dans le même nombre de tubes de bouillon stérilisé pour l'inoculation des cobayes du lot témoin B.

Le nombre d'heures pendant lequel les cultures et le sérum étaient en contact pour l'agglutination a varié avec les expériences; il a été de 19 heures, 9 heures (deux fois) et 13 heures. Sans doute, nous aurions pu

abaisser ce nombre d'heures au temps strictement nécessaire pour l'agglutination complète; de même, nous aurions pu ne mélanger aux cultures que la dose minima de sérum, au lieu de la proportion de 1 pour 10 et 1 pour 15, mais nous avons voulu nous mettre dans les conditions les meilleures pour étudier l'atténuation des bacilles sans nous inquiéter de ce qui se passe dans les conditions limites.

Les sérums témoins dont nous nous sommes servi ont été pris au hasard et concernaient des malades atteints de rétrécissement mitral, tuberculose aiguë fébrile, endocardite végétante, néphrite. Les sérums de typhiques provenaient de malades bien étudiés cliniquement et chez lesquels le sang a été puisé aux diverses phases de la maladie depuis le 4e jour jusqu'à la convalescence.

Ces expériences, faites d'abord dans le seul but de rechercher si l'agglutination atténuait le b. d'ÉBERTH, nous ont amené à étudier parallèlement les propriétés du sérum des typhiques aux différentes périodes de la maladie. Nous sommes arrivé ainsi à établir des conclusions sur les points suivants :

1° Action atténuante sur le b. d'EBERTH du sérum de typhiques ajouté aux cultures à dose agglutinante;

2° Action favorisante du sérum des typhiques, au début de leur maladie, sur l'infection éberthienne du cobaye;

3° Action vaccinante du sérum des typhiques surtout à la fin de la maladie;

4° Rôle du pouvoir agglutinant dans ces différentes propriétés des sérums.

Entre temps, et comme témoins, nous avons enregistré l'action des sérums de sujets atteints d'autres affections que la dothiénentérie.

I. — Propriétés acquises par le sérum au cours de la fièvre typhoïde.

L'étude de ces propriétés acquises par le sérum au cours de l'infection typhique, ou lorsque l'immunité est complètement développée, a été faite avant nous dans plusieurs travaux souvent contradictoires d'ailleurs.

Les expériences de BITTER(1), de STERN(2), de SANARELLI(3) ont porté

(1) BITTER : Zeitschr. für Hygiene, 1892, t. XII, p. 298.

(2) STERN : *Ueber ymmunität gegen Abdominaltyphus ;* D. medicin. Woch., 1892, p. 37.

(3) SANARELLI : 3e mémoire sur l'infection typhique; Ann. de l'Institut Pasteur, 1894, p. 64.



surtout sur la recherche des propriétés toxinicides du sérum des animaux immunisés (BITTER, SANARELLI) ou des convalescents de fièvre typhoïde (STERN); les plus nombreuses sont celles de SANARELLI qui, contrairement à l'opinion des deux premiers auteurs, ne trouve aucun pouvoir antitoxique dans le sang des vaccinés contre le b. d'EBERTH.

BRUSCHETINI(1) défend le pouvoir atténuant du sérum d'animaux vaccinés mélangé aux cultures de b. d'EBERTH; mais ses expériences sont sujettes à discussion et d'ailleurs trop peu nombreuses.

MM. WIDAL et SICARD (2), après STERN, ont étudié le pouvoir bactéricide (au sens propre du terme) des sérums de typhiques, de convalescents et d'hommes sains; ils concluent que l'action bactéricide s'exerce indifférem-ment et irrégulièrement avec tous ces sérums.

En 1892, MM. CHANTEMESSE et WIDAL(3) ont prouvé l'existence dans le sérum d'animaux immunisés contre le b. d'EBERTH et dans celui des typhiques, même dès la période d'état, de substances préventives et curatives contre l'infection par le b. d'EBERTH; dans le sérum des hommes et des animaux indemnes de toute infection typhique, ces propriétés pourraient se rencontrer, mais à des degrés moindres et d'une façon incon-stante; enfin, le sérum des immunisés ne serait pas antitoxique.

PFEIFFER et KOLLE(4), dans leur travail sur « la réaction spécifique d'immunité du b. d'EBERTH », ont mis en évidence le pouvoir bactéricide *in vivo* (dans le péritoine des cobayes) du sérum de typhiques mélangé aux cultures de b. d'EBERTH, mais ils n'ont étudié que le sérum des *convalescents* de dothiénenterie ou des animaux immunisés; il ne semble pas d'ailleurs qu'ils aient dans leurs expériences inoculé des animaux témoins avec les mêmes doses de culture et de sérum injectées séparément pour chercher l'action thérapeutique du sérum.

Ainsi, au moment où nous avons commencé ce travail, les opinions pouvaient se résumer de la façon suivante :

— pouvoir antitoxique du sérum des hommes ou des animaux immunisés contre la fièvre typhoïde, défendu par BITTER et STERN, nié par CHANTEMESSE, WIDAL et SANARELLI;

(1) BRUSCHETINI : *Sulla immunita contra il tifo;* Rif. med., 1892.

(2) WIDAL et SICARD : *Propriétés agglutinative et bactéricide du sérum des convalescents de fièvre typhoïde;* Presse médicale, 10 octobre 1896.

(3) CHANTEMESSE et WIDAL : *Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique;* Ann. de l'Institut Pasteur, 1892, p. 780.

(4) PFEIFFER u. KOLLE : Zeitschrift für Hygiene, Vol. XXI, 2e livraison; Centralblatt f. Bact., 1896, p. 634.



— pouvoir atténuant *in vitro* du sérum des animaux vaccinés contre l'infection éberthienne, soutenu par BRUSCHETINI, avec des expériences insuffisantes, discuté par SANARELLI ;

— pouvoir bactéricide (au sens littéral du mot) *in vitro* des sérums des convalescents de fièvre typhoïde, soutenu par STERN, étudié d'une façon plus approfondie par MM. WIDAL et SICARD;

— pouvoir préventif et thérapeutique du sérum des typhiques même dès la période d'état, prouvé par MM. CHANTEMESSE et WIDAL;

— pouvoir bactéricide *in vivo* du sérum des convalescents et des animaux immunisés, soutenu par PFEIFFER et KOLLE.

Pour nous, nous ne nous sommes occupé ni du pouvoir antitoxique, ni du pouvoir bactéricide (au sens littéral du mot) du sérum des typhiques. Nous avons établi l'existence du pouvoir atténuant de ce sérum mélangé aux cultures, mis en évidence un pouvoir favorisant très accusé du sérum au début de l'infection, confirmé l'apparition pendant la période fébrile du pouvoir vaccinant du même sérum prouvé par MM. CHANTEMESSE et WIDAL.

A) *Pouvoir atténuant du sérum des typhiques.*

Nous rappelons que les expériences destinées à prouver cette propriété ont porté sur 9 sérums de typhiques à différentes périodes, depuis le 4e jour de l'infection jusqu'au 12e jour de l'apyrexie. Le temps pendant lequel le sérum a été en contact avec la culture a été de 9 heures (exp. II et III), de 13 heures (exp. IV) et de 19 heures (exp. I). Les doses de sérum employées ont toujours été des doses agglutinantes : 1 de sérum pour 10 de culture dans 7 cas, et 1 pour 15 dans 2 cas. Le mélange était inoculé dans le péritoine des cobayes du lot A. Les lots témoins étaient inoculés : l'un avec la même quantité de culture pure et la même quantité de sérum injectée séparément (lot B); l'autre, avec la même dose de culture mise pendant le même temps en contact avec du sérum non typhique (lot C); le troisième, avec la même dose de culture pure (lot D).

L'examen des tableaux de nos expériences I, II et IV, portant sur *sept sérums,* montre une survie constamment plus élevée chez les animaux des lots A. L'expérience la plus démonstrative sur ce point est l'expér. II; voici le tableau des chiffres de survie des animaux dans les différents lots (3 sérums de typhiques, 1 sérum témoin) :

			Survie moyenne
Exp. II	*Lots A*	Série α (1)	46 jours
		» β	39 »
		» γ	43 »
	Lots B	Série α	1 »
		» β	22 »
		» γ	1 »
	Lot C		1 »
	Lot D		12 »

Cette expérience est absolument schématique et suffirait à démontrer le pouvoir atténuant du sérum de typhiques. Elle est confirmée par les expériences I et IV, faites dans les mêmes conditions.

Dans l'expérience I, nous avons les résultats suivants :

		Survie moyenne
Exp. I	*Lot A* (1 seul sérum)	61 jours
	Lot B	30 »
	Lot C	52 »

et dans l'expérience IV :

			Survie moyenne
Exp. IV	*Lots A*	Série α	10 jours
		» β	14 »
		» γ	10 »
	Lots B	Série α	1/2 »
		» β	1/2 »
		» γ	9 »
	Lot C		10 »
	Lot D		7 »

On voit que, d'une façon générale, la survie a toujours été de beaucoup supérieure dans les lots A à celle constatée dans les lots B (sauf dans la série γ de l'expér. IV), elle a été bien plus longue également que dans les lots témoins D. Quant aux résultats obtenus dans les lots C de ces deux expériences, ils prouvent une certaine action des sérums non typhiques; nous la discuterons plus loin; elle est en tout cas bien inférieure en général à celle des sérums typhiques.

Influence de l'âge des cobayes en expérience. On sait que la virulence d'une culture de b. d'EBERTH est très variable, non seulement selon l'espèce inoculée, mais encore selon l'âge des animaux.

(1) Chacune des séries correspond à un sérum typhique (voir l'appendice, page 27).

Nous avons institué l'expérience III pour nous placer dans les conditions les moins favorables à l'hypothèse d'une action atténuante des sérums, en inoculant à de jeunes animaux les cultures agglutinées. S'ils avaient résisté, l'atténuation subie par la culture aurait été extrêmement considérable. Cette expérience fut faite dans les mêmes conditions que les précédentes avec deux sérums de typhiques et un sérum témoin; ces sérums furent mélangés dans la proportion de 1 de sérum pour 15 de culture et laissés neuf heures au contact de celle-ci. Les cobayes inoculés étaient tous jeunes, pesant à peine 300 gr. en moyenne, et reçurent chacun 3 c.c. de culture. La plupart moururent dans la nuit qui suivit l'inoculation; les survivants appartenaient au hasard de leur résistance aux différents lots.

La survie moyenne fut en définitive, dans les lots A, de 18 jours (série α) et 6 jours (série β); dans les lots B, de 16 jours (série α) et de 9 jours (série β); enfin, dans le lot C, de 5 jours, et, dans le lot D, de 1 jour seulement.

Cette expérience montre que l'atténuation des cultures agglutinées n'était pas assez accusée pour permettre une longue survie d'animaux aussi sensibles que des jeunes cobayes inoculés avec de fortes doses. Si l'on veut constater l'atténuation des cultures agglutinées de b. d'Eberth, il ne faut *pas s'adresser à des animaux trop sensibles, ni employer de trop fortes doses.*

En résumé, sur les sept sérums de typhiques (pris à des périodes de la maladie variant du 4e jour de l'invasion au 2e jour de la convalescence) employés pour les expériences I, II et IV, six ont présenté une action atténuante indiscutable sur les cultures auxquelles ils étaient mélangés à la proportion de 1 pour 10, c'est-à-dire à dose agglutinante (exp. I; séries α, β, γ de l'exp. II; et séries α et β de l'exp. IV). Dans un seul cas (série γ, exp. IV), l'action atténuante du sérum n'a pu être mise en évidence à cause de la présence dans le même sérum d'un pouvoir vaccinant auquel on peut attribuer la survie des animaux aussi bien dans le lot A que dans le lot B.

L'expérience II montre la nécessité de ne pas s'adresser à de trop jeunes cobayes pour prouver cette action atténuante.

B) *Pouvoir vaccinant ou pouvoir favorisant du sérum des typhiques selon la période de la maladie.*

L'action du sérum des typhiques inoculé aux animaux en même temps que la culture pure de b. d'Eberth a été recherchée dans chaque expérience sur les cobayes des lots B. Ces cobayes recevaient la même



dose de culture et la même dose du sérum capable d'agglutiner cette culture comme dans le lot A, mais séparément et non plus mélangées à l'avance.

En examinant les chiffres qui indiquent la durée de survie chez les animaux inoculés séparément avec la culture et avec le sérum, on est frappé de ce fait que la plupart d'entre eux sont morts avec une rapidité bien plus grande que les inoculés seulement avec la culture pure.

La faible dose de sérum injectée, loin d'être sans action sur l'évolution de la maladie expérimentale, manifeste le plus souvent un pouvoir favorisant très marqué sur l'infection.

Voici le tableau résumant l'ensemble de nos expériences :

		Durée moyenne de survie		
		Lots A	*Lots B*	*Lots D*
Exp. I		61 jours	30 jours	?
Exp. II	Série α	46 »	1 »	12 jours
	» β	39 »	22 »	
	» γ	43 »	1 »	
Exp. III	Série α	18 »	16 »	1 jour
	» β	6 »	9 »	
Exp. IV	Série α	10 »	1/2 »	7 jours
	» β	14 »	1/2 »	
	» γ	10 »	9 »	

Sur ces 9 sérums, injectés sous la peau à dose agglutinante, quatre ont manifestement favorisé l'infection (série α et γ de l'exp. II; série α et β de l'exp. IV) puisque les cobayes des lots B meurent non seulement plus rapidement que ceux des lots A comme nous l'avons déjà vu, mais bien plus vite également que les cobayes des lots D qui n'ont reçu qu'une dose égale de culture pure. Le sérum de l'exp. I a été probablement plutôt vaccinant, bien que nous manquions dans ce cas du lot témoin D comme terme de comparaison.

Les quatre autres sérums ont, au contraire, présenté un pouvoir vaccinant certain puisque les cobayes des lots B ont résisté plus que ceux des lots D correspondants. Ce pouvoir vaccinant a entraîné une survie de 22 jours dans le lot B de la série β de l'exp. II et une survie à peu près égale dans les lots A et B des séries α de l'exp. III, et γ de l'exp. IV; et enfin une survie plus grande dans le lot B que dans le lot A de la série β de l'exp. III.

Il résulte de tout cela qu'un sérum typhique qui, mélangé aux cultures, les atténue considérablement, peut favoriser l'infection ou vacciner contre



celle-ci, s'il est injecté à part. Nous ne croyons pas qu'il faille voir dans ces faits en apparence contradictoires les effets de l'irrégularité de virulence du b. d'EBERTH ou de la résistance variable des sujets inoculés. Nous ne le croyons pas, étant donnés la répartition de ces faits et leur régularité dans le sens que nous allons indiquer. Nous pensons que certains des sérums typhiques employés ont eu réellement une action favorisante ou vaccinante selon l'époque de la maladie où ils ont été recueillis et que le malade guérit à mesure que s'opère cette transformation de ses humeurs.

Pour mettre ces faits en évidence, voici les résultats de l'action de ces sérums comparés aux différents stades de la maladie.

D'une façon générale, les sérums favorisants proviennent de malades au début de leur dothiénentérie; les sérums vaccinants proviennent de malades à un stade avancé de leur fièvre typhoïde ou même en état de convalescence. Les tableaux suivants mettent ce fait en évidence.

Sérums favorisants	*Epoque de la prise du sérum*
1) Exp. II, sér. α	*4e jour* d'une dothién. grave
2) Exp. IV, sér. α	*5e jour* de la maladie
3) Exp. II, sér. γ	*17e jour* d'une dothién. *suivie de rechute*
4) Exp. IV, sér. β	*26e jour* de la maladie

Seul, ce dernier des sérums favorisants avait été pris dans les derniers jours de la maladie. Quant à celui de l'exp. II, sér. γ, il est intéressant de noter son pouvoir favorisant au 17e jour à côté du fait de la rechute qui chez ce malade fut peut-être la conséquence de cette propriété de son sérum.

Sérums vaccinants	*Epoque de la prise du sérum*
1) Exp. II, sér. β	*8e jour* d'une dothién. bénigne n'ayant duré que 16 jours
2) Exp. IV, sér. γ	*24e jour* d'une dothién. grave
3) Exp. III, sér. α	En pleine rechute après *23 jours d'apyrexie*
4) Exp. III, sér. β	*10e jour de la convalescence*

Il semble indiscutable, d'après ces chiffres, que le pouvoir vaccinant du sérum des typhiques apparaît seulement à une période avancée de la maladie et proche de la guérison. Le sérum β, exp. II, a été pris au 8e jour, il est vrai, mais la maladie a été très courte (16 jours) et il serait plus exact de dire qu'il a été recueilli 8 jours avant la guérison.

Ces résultats montrent comment s'établit ce pouvoir préventif déjà signalé par MM. CHANTEMESSE et WIDAL. Très marqué à la période de

convalescence, il a pu en effet apparaître en pleine période fébrile, et même de très bonne heure (série β, exp. II) si la maladie doit être de courte durée. Ce que nos expériences prouvent encore, c'est le pouvoir atténuant du sérum typhique pendant toute la durée de la maladie et le rôle favorisant de ce même sérum dans les premiers jours de la fièvre.

Il est extrêmement intéressant de voir toutes ces propriétés se révéler par l'emploi des doses très minimes qui sont les doses agglutinantes. Dans les expériences similaires des auteurs, le sérum des typhiques était injecté à doses au moins égales à celle des cultures; ici les animaux ne reçoivent que 1/3 cc. de ce sérum, c'est-à-dire le dixième de la culture inoculée et en moyenne le 1500me de leur poids (pour un cobaye de 500 grammes).

En résumé, les propriétés acquises par le sérum humain au cours de l'infection typhique vis-à-vis du b. d'EBERTH sont les suivantes :

1° Les sérums de typhiques mélangés aux cultures de b. d'EBERTH atténuent considérablement la virulence de ce bacille; cette propriété est à peu près constante (six fois sur sept sérums).

2° Injectés sous la peau des cobayes en même temps que la culture est inoculée dans le péritoine, les mêmes sérums ont une action différente selon la date de la maladie où ils ont été recueillis.

Pris au début de la fièvre typhoïde, ils favorisent l'infection éberthienne chez le cobaye.

Pris à un stade plus avancé ou pendant la convalescence, ils sont généralement *vaccinants* contre la même infection.

Entre ces deux termes le sérum perd plus ou moins vite son pouvoir favorisant et acquiert inversement son pouvoir vaccinant d'après des conditions variables (longueur de la maladie, résistance du sujet, gravité de l'infection, etc.).

Ces propriétés du sérum sont appréciables même avec les proportions de 1 de sérum pour 10 de culture, c'est-à-dire *dans les limites de la propriété agglutinante*. Leur évolution selon les stades et la marche de la maladie peut expliquer et peut-être faire prévoir certaines rechutes (série γ, exp. II) ou la brièveté de certaines formes (série β, exp. II).

Il y a dans tout cela, croyons-nous, plus que des données théoriques; un jour viendra qui n'est peut-être pas éloigné où l'on fera couramment le séro-pronostic des maladies, comme on fait le séro-diagnostic de la dothiénentérie; des modifications du sérum dans son action favorisante, vaccinante ou atténuante, on tirera des conséquences cliniques pour la durée et l'évolution probable d'une maladie, pour la possibilité d'une rechute, et la clinique empruntera de plus en plus à

l'expérimentation. Mais peut-être y a-t-il déjà quelque moyen de connaître les propriétés défensives des sérums sans recourir à une longue et patiente expérimentation sur l'animal; le pouvoir agglutinant qui semble lié d'une façon si étroite aux modifications des sérums pendant l'infection, ne pourrait-il pas servir de témoin et de mesure de quelques unes de ces modifications, et la réaction agglutinante ne peut-elle pas conduire au séro-pronostic comme elle a conduit M. Widal au séro-diagnostic?

Pour tenter de résoudre cette question, étudions de plus près le rôle de l'agglutination dans les différentes propriétés atténuante, favorisante ou vaccinante des typhiques.

II. — Rapports entre l'agglutination et les diverses propriétés atténuante, vaccinante ou favorisante du sérum des typhiques.

Les propriétés acquises du sérum des animaux immunisés contre un agent pathogène se développent au cours de l'infection, de même que le pouvoir agglutinant; sont-elles pour ce fait nécessairement liées les unes aux autres et au pouvoir agglutinant? C'est une question que l'on ne peut résoudre *a priori* et sans examiner d'une façon méthodique comment évoluent ces propriétés immunisantes, bactéricides, etc. Pour M. Widal, « la propriété agglutinante est loin d'être nécessairement liée aux autres » qualités acquises par un sérum au cours de l'infection et de l'immu- » nisation (1) ». Nous allons voir quelles réponses apportent nos expériences à la solution de ces problèmes pour ce qui regarde le bacille et l'infection typhiques.

A) *Relation entre les pouvoirs vaccinant et agglutinant du sérum typhique.*

Pour nous, cette relation n'existe pas, et nos expériences sont une confirmation absolue des vues de M. Widal sur ce point.

Par les faits cliniques, M. Widal a démontré que le pouvoir agglutinant du sérum ne confère pas à un convalescent une immunité absolue puisque des rechutes ont été constatées dans ce cas; d'ailleurs, la substance agglutinante du sérum des typhiques diminue à mesure que l'immunité augmente, et c'est ce qui a fait dire que sa formation est une réaction surtout de la période d'infection.

L'immunité est liée en grande partie au pouvoir vaccinant du sérum; nos expériences montrent que ce pouvoir vaccinant est absolument indépendant et même en sens inverse du pouvoir agglutinant. Nous avons vu

(1) Loc. cit., p. 2.



ce pouvoir vaccinant, absent le plus souvent dans les premiers jours de la maladie, s'accuser surtout au moment de la défervescence et de la convalescence; or, c'est précisément la période où diminue le pouvoir agglutinant. Si on se rapporte à notre expérience III, on voit le sérum β présenter un pouvoir vaccinant alors que l'agglutination est très faible chez ce malade convalescent. Dans notre expérience IV, les sérums α et β provenant de la même malade à différentes périodes, loin de présenter un pouvoir vaccinant, paraissent tous deux extrêmement favorisants; ces sérums sont cependant, l'un très agglutinant (à 1 pour 250) et l'autre très peu; le développement de la substance agglutinante chez cette malade n'avait donc pas communiqué à son sérum de pouvoir vaccinant. Les autres expériences prouvent de même la dissociation absolue de ces deux propriétés du sérum; elles ne sont ni directement ni inversement proportionnelles, elles sont indépendantes l'une de l'autre.

Il n'y a donc pas de rapport entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir vaccinant du sérum des typhiques (1).

B) *Relations entre le pouvoir favorisant et le pouvoir agglutinant du sérum des typhiques.*

Ce que nous venons de dire s'applique mieux encore au pouvoir favorisant du sérum typhique. Ce pouvoir favorisant de l'infection éberthienne que possèdent certains sérums de typhiques en injection sous-cutanée, existe au début de la maladie, et disparaît en général pendant la période fébrile; le pouvoir agglutinant suit une marche inverse; faible au début de l'infection, il s'élève surtout vers la fin de la période d'état et persiste pendant la convalescence. Le seul point qui rapproche ces deux propriétés d'un sérum, c'est d'être parfois coexistantes et aussi de se manifester à des doses très minimes, puisque les doses employées pour l'agglutination peuvent mettre en évidence le pouvoir favorisant. *Il n'y a*

(1) Pour le dire en passant, cette démonstration ne sera peut-être pas inutile pour prémunir contre l'idée, *a priori*, qu'on vaccine un sujet contre l'infection typhique par le fait même qu'on développe chez lui la propriété agglutinante. Dans un travail récent, MM. WRIGHT et SEMPLE (*Vaccination contre la fièvre typhoïde*; Brit. med. Journal, 1897, 30 janvier), ayant fait des essais de vaccination avec des cultures mortes de b. d'EBERTH, semblent avoir voulu mesurer l'état vaccinal du sujet par le degré du pouvoir agglutinant de son sérum. Nous venons de prouver que la constatation d'un pouvoir agglutinant, même très élevé (1 pour 250 dans l'exp. IV, série β), ne prouve pas l'existence de propriétés vaccinantes d'un sérum puisque celui-ci peut être au contraire favorisant.



donc pas de rapport direct entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir favorisant d'un sérum de typhique. Leur marche se fait en sens inverse.

C) *Relations entre le pouvoir bactéricide et le pouvoir agglutinant du sérum des typhiques.*

S'il existe une relation entre le pouvoir bactéricide d'un sérum et son pouvoir agglutinant, ce rapport doit tenir à la nature même de ce dernier, et exister pour d'autres microbes que le b. de Löffler ou le b. d'Eberth.

Ce point spécial des rapports de l'agglutination et de la virulence n'avait pas attiré l'attention jusqu'aux travaux de J. Nicolas et les nôtres; cependant, on peut trouver quelques indications dans les travaux des auteurs qui ont recherché le rôle du sérum des immunisés vis-à-vis de l'agent pathogène *in vitro*.

C'est surtout à propos du *vibrio Metchnikovi* et du pneumocoque qu'on trouve des expériences où l'on peut étudier parallèlement le rôle bactéricide et le pouvoir agglutinant des sérums d'immunisés. Nous voulons insister quelque peu sur ces travaux, car des opinions diverses ont été émises à ce sujet et quelques unes d'entre elles pourraient paraître contredire notre théorie à propos du b. d'Eberth.

Dès 1891, deux ans après les constatations de MM. Charrin et Roger sur le b. pyocyanique, M. Metchnikoff(1) étudiait l'action agglutinante manifeste sur le *vibrio Metchnikovi* et le pneumocoque du sérum des immunisés employé comme milieu de culture. Il décrivait la formation des cultures en amas épais, en paquets, où les microbes étaient immobilisés, quelques uns seulement restant libres. Ce furent, après celles de Charrin, les premières constatations de l'agglutination des cultures faites en sérum d'immunisés. D'autre part, les auteurs ont cherché ce que devenaient la vitalité et la virulence de ces cultures.

La propriété bactéricide du sérum des animaux immunisés contre le *vibrio Metchnikovi* avait été affirmée par Behring et Nissen(2); M. Metchnikoff reconnaît ce pouvoir bactéricide *in vitro* et la diminution du nombre de bacilles dans les cultures en sérum d'animaux vaccinés, mais il conteste la diminution de virulence.

Pour le pneumocoque la question a été plus controversée. Les uns admettent le pouvoir bactéricide du sérum des vaccinés (Foa et

(1) Metchnikoff : Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, 4e Mémoire sur l'immunité.
(2) Behring et Nissen : Zeitschr. f. Hyg., 1890, t. VIII, p. 412.

CARBONE, KRAUSE et PANSINI), d'autres le pouvoir atténuant de ce sérum (ROGER (1), ARKHAROF); enfin, d'autres auteurs nient ce rôle bactéricide sur le pneumocoque, et prétendent même que la virulence des cultures en sérum de vaccinés est plus forte que celle des cultures en sérum normal. Les principaux défenseurs de cette dernière opinion ont été MM. MOSNY et surtout ISSAEF. M. MOSNY, dans un premier travail (2), montra les faits suivants. Le pneumocoque se développe bien plus abondamment en sérum de lapin normal qu'en sérum de lapin vacciné; les cultures en sérum normal perdent rapidement leur vitalité et leur virulence (2 à 4 jours), tandis que les cultures en sérum de vacciné, très lentes et très pauvres, conservent leur vitalité et leur virulence plus d'un mois. Il en concluait à l'absence du pouvoir bactéricide dans le sérum des lapins vaccinés. Cependant ces résultats s'expliquent facilement d'une autre façon. Dans les cultures de pneumocoque, un autre facteur que le pouvoir bactéricide du sérum intervient pour atténuer cet agent; c'est la rapide transformation du milieu, surtout lorsque la culture est abondante. La rapidité et l'abondance de développement du pneumocoque en sérum normal, la transformation acide des milieux, expliquent facilement la perte de virulence et la mort rapide des cultures. Au contraire, en sérum de lapins vaccinés le faible et lent développement du microbe est une première preuve du pouvoir bactéricide de ce sérum, du moins pour ce qui regarde la vitalité des cultures. Ce faible développement n'altérant pas rapidement le milieu, comme le montre M. MOSNY, il est moins étonnant que la vitalité et même la virulence se conservent pendant un mois. Pour nier l'action atténuante du sérum, il faudrait comparer la virulence de cultures contemporaines faites l'une en sérum normal, l'autre en sérum de vacciné, ce qui est très difficile, puisque les premières meurent rapidement. M. Mosny a d'ailleurs admis le pouvoir bactéricide du sérum des immunisés dans un second article où il dit : « ce retard apporté au développement du pneumocoque plaide au contraire formellement en faveur de ce pouvoir bactéricide qui est constant » (3).

Reste le travail de M. ISSAEF (4), qui nie le pouvoir atténuant du sérum des animaux vaccinés contre le pneumocoque. Il critique les expériences de M. ROGER, objectant que ce dernier, injectant à des lapins des cultures de pneumocoques en sérum de vaccinés, leur injecte en même temps une

(1) ROGER : Revue générale des Sciences, 1891.

(2) MOSNY : Soc. de Biol., 5 mars 1892.

(3) MOSNY : Arch. de Méd. exp., 1895, p. 227.

(4) ISSAEF : *Immunité contre le pneumocoque;* Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, p. 260.

certaine quantité de sérum thérapeutique qui est peut-être la cause de leur survie. Cette objection est fondée, mais les expériences inverses de M. ISSAEF nous paraissent susceptibles d'une autre interprétation que celle qu'il leur donne. M. ISSAEF injecte à des lapins des cultures en sérum normal et à d'autres des cultures en sérum de vacciné; la survie de ces derniers animaux est plus longue, mais il l'attribue à l'action thérapeutique du sérum mélangé aux cultures injectées. Pour supprimer cette cause d'erreur, il lave les microbes de cette dernière culture et les injecte privés de tout sérum; ces cultures lavées sont alors plus virulentes que les mêmes cultures complètes. Ceci prouve bien une action vaccinante partielle du sérum thérapeutique injecté avec les cultures totales; mais encore faut-il comparer la virulence de ces cultures lavées aux cultures témoins en sérum normal.

Si on se reporte aux chiffres indiqués par M. ISSAEF, dans le compte rendu de ses expériences(1), on voit que la survie des animaux inoculés avec des cultures en sérum vacciné lavées est sensiblement plus forte que celle avec des cultures en sérum normal. L'action atténuante du sérum du vacciné serait donc démontrée par ces expériences mêmes.

Un dernier argument de M. ISSAEF est que si l'on transplante en bouillon des cultures faites en sérum de vacciné, les cultures filles sont plus virulentes que les cultures mères, alors que c'est le contraire pour les cultures filles provenant d'une culture mère en bouillon; la virulence se serait exaltée dans le sérum de vacciné.

Là encore nous croyons qu'il aurait fallu compléter cette expérience par une expérience témoin, faite par transplantation en bouillon de la culture en sérum normal et en comparant alors la virulence de ces deux cultures filles provenant des cultures en sérum normal et en sérum de vacciné. L'expérience d'ISSAEF paraît prouver, au contraire, que la culture mère en sérum de vacciné avait conservé toute sa vitalité, mais était atténuée, puisque sa culture fille s'est bien développée et a plus de virulence que la première. Si le résultat inverse s'observe dans les cultures successives en bouillon, cela tient aux conditions spéciales de vitalité du pneumocoque.

Si nous avons discuté si longuement ces expériences, c'est que l'absence du pouvoir bactéricide, atténuant dans des sérums de vaccinés, serait, sinon une preuve, du moins une présomption contre la théorie que nous soutenons à propos du sérum des typhiques, et qui est d'accord

(1) Voir les tableaux IV et V et comparer les chiffres de survie du tableau IV (cultures lavées) à ceux du tableau V (cultures en sérum normal).



avec les données actuellement admises sur le pouvoir bactéricide des humeurs. D'une façon générale, le sérum des animaux immunisés contre un microbe est bactéricide pour ce microbe (1) et c'est précisément dans le sérum des immunisés qu'a été observé le pouvoir agglutinant pour le b. pyocyanique, le vibrio METCHNIKOVI, le pneumocoque, les vibrions cholériques, le b. coli, le b. d'EBERTH, etc. Il semble, d'après ces faits, qu'il y ait une relation étroite entre le pouvoir bactéricide et le pouvoir agglutinant d'un sérum. Nous prenons naturellement le mot bactéricide dans le sens le plus étendu qu'on peut lui donner : « pouvoir de gêner » dans une mesure quelconque les parasites, que ce soit dans leur forme, » dans leurs sécrétions, la qualité ou la dose de ces sécrétions » (2).

Aussi, voulons-nous, d'après nos expériences, envisager le pouvoir bactéricide des sérums de typhiques au point de vue des modifications imprimées par lui aux microbes dans leur morphologie, leur vitalité, et enfin leur virulence.

a) Pour ce qui regarde la *morphologie,* il est superflu d'invoquer les rapports de la réaction agglutinante avec les modifications que subit le b. d'EBERTH. Ces changements morphologiques sous l'influence du sérum constituent précisément le fait de l'agglutination, quelle que soit sa nature.

b) Quant aux modifications imprimées par l'agglutination à la *vitalité* des cultures, nous ne pouvons apporter aucune opinion personnelle; certains des bacilles agglutinés ont-ils perdu complètement la faculté de végéter et de se reproduire? c'est ce que des numérations extrêmement délicates à faire pourraient seules montrer. Nous avons vu quelle est l'opinion de MM. WIDAL et SICARD, au point de vue des cultures du b. d'EBERTH en sérum typhique ou non typhique.

c) Reste la *diminution de virulence* des cultures soumises à l'action agglutinante du sérum des typhiques.

Nous avons montré que cette atténuation est indiscutable et s'exerce dès les premiers jours de la fièvre typhoïde.

Nous avons montré que, *in vitro,* l'action atténuante du sérum typhique s'exerce dans les limites des doses agglutinantes, fait qui n'avait pas été mis en évidence jusqu'ici. Cette atténuation des cultures est-elle donc sous la dépendance directe de l'agglutination comme les variations de leur aspect morphologique? La preuve absolue est bien difficile à donner; cependant, nous croyons pouvoir nous prononcer pour l'affirmative.

---

(1) Voir NICOLAS : *Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique ;* Th. de Lyon, 1895.

(2) CHARRIN : *Les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection ;* Semaine médicale, 1892.



On ne voit pas quelle autre cause que l'atténuation des bacilles par l'agglutination expliquerait le résultat de nos expériences.

On ne peut expliquer la survie des animaux inoculés avec les bacilles agglutinés par l'injection associée du sérum de typhique et les effets thérapeutiques de celui-ci. Dans les expériences les plus démonstratives, ce sérum est précisément favorisant et non pas immunisant. La plupart de nos expériences diffèrent donc totalement à ce point de vue de celles de Pfeiffer qui injectait aussi des bacilles mélangés à du sérum, mais à du sérum de convalescents ou d'animaux immunisés.

Malgré les conditions défavorables, dues au peu de fixité de la virulence du b. d'Eberth, empêchant d'établir une échelle exacte de comparaison entre le pouvoir agglutinant du sérum et la survie des animaux, nous trouvons dans la plupart de nos expériences un parallélisme assez marqué entre ces deux phénomènes. Dans l'expérience IV, les deux sérums β et α proviennent du même malade à différentes périodes; le sérum β, de beaucoup le plus agglutinant, donne une survie de 11 jours de plus que le sérum α, bien qu'il ne présente aucun pouvoir vaccinant. Dans l'expérience III, où l'atténuation des cultures était plus difficile à mettre en évidence à cause de la trop grande susceptibilité d'animaux trop jeunes, c'est le sérum α qui seul donne une atténuation réelle et c'est le seul qui présente un pouvoir agglutinant considérable (1 pour 200); le sérum β, qui n'a donné aucune atténuation des cultures, est très peu agglutinant (il agglutine seulement à 1 pour 20 et le mélange a été fait à 1 pour 15). Dans l'expérience II, on constate une très longue survie à peu près égale dans les trois séries; les sérums correspondants présentent, en effet, un pouvoir agglutinant dont les différences ne sont pas extrêmement marquées, pour autant que nous avons pu en juger par une mensuration partielle. Il semble donc qu'il y ait une certaine corrélation entre l'intensité de l'agglutination et celle de l'atténuation, sans qu'on puisse affirmer le parallélisme absolu entre ces deux phénomènes; d'ailleurs, des expériences faites avec le b. d'Eberth ne pouvaient nous donner de meilleurs résultats.

On objectera certaines de nos expériences où le sérum non typhique a semblé atténuer les cultures de b. d'Eberth (exp. IV). Nous pouvons répondre qu'un seul fait prouve peu de chose, surtout pour les inoculations de b. d'Eberth, et qu'il faut considérer l'ensemble des expériences pour en tirer une conclusion générale. Nous voyons alors, en totalisant les expériences, que les sérums des typhiques ont produit une survie moyenne de 20 jours et les sérums des non typhiques une survie de 5 jours seulement.

D'ailleurs, MM. CHANTEMESSE et WIDAL ont prouvé que certains sérums d'hommes sains peuvent être préventifs et curatifs contre l'infection expérimentale par le b. d'EBERTH. Il est possible que ceux de nos sérums non typhiques, qui, mélangés aux cultures, ont retardé la mort des animaux, aient eu cette action par une qualité préventive et curative et non par une action bactéricide.

Deux opinions peuvent être soutenues au sujet du rôle de l'agglutination dans l'atténuation des bacilles. On peut penser que c'est le phénomène de l'agglutination lui-même qui atténue les bacilles par les modifications qu'il leur imprime. On peut soutenir encore que le pouvoir d'agglutiner et celui d'atténuer les bacilles sont deux propriétés connexes d'un sérum, marchant de pair, augmentant ou diminuant parallèlement sous la dépendance d'une même modification chimique du sérum, et si étroitement liées que les variations de l'une peuvent indiquer les variations de l'autre. Quelle que soit l'opinion à adopter, il est probable que la diminution de virulence des bacilles agglutinés provient en partie des conditions d'infériorité où les place cet état nouveau vis-à-vis des cellules de défense de l'organisme, plutôt que de la perte de leurs propriétés nocives telles que la sécrétion des toxines, par exemple.

Cette théorie soutenue par GRÜBER est au contraire repoussée par PFEIFFER. Ce dernier fait de l'agglutination *in vivo* et de la destruction *in vitro* des bacilles sous l'influence des sérums spécifiques, deux phénomènes bien différents; pour lui, l'agglutination n'entraînerait aucune diminution dans les propriétés vitales et pathogènes des bacilles; dans le péritoine des cobayes, ceux-ci seraient détruits, dissous en quelque sorte sans intervention de l'agglutination. Certains faits semblent prouver, en effet, que l'agglutination ne se produit peut-être pas dans l'organisme, ou du moins pas d'une façon absolument identique à ce qui se passe *in vitro*. Mais c'est là, croyons-nous, une question de degré. L'agglutination est un phénomène qui traduit extérieurement et grossièrement *in vitro* une action spéciale des sérums spécifiques sur les bacilles, action dont nous ignorons encore la véritable nature, qu'elle soit due aux « paralysines » de PFEIFFER ou au « glabrificens » de GRÜBER.

Pour être agglutinés, les bacilles subissent une modification dont la nature nous échappe, c'est l'agglutination seule que nous constatons *in vitro*. Cette modification intime, cette perte de certaines propriétés que subit le bacille est probablement la cause de son atténuation. Si les bacilles sont *in vitro*, cette modification se traduit par l'agglutination; si, au

contraire, ils sont *in vivo* (dans le péritoine de cobaye), ils sont fragmentés et détruits (par l'action probable de cellules vivantes ou de quelque autre cause vitale), au lieu d'être simplement agglutinés. La bactériolyse effectuée dans le péritoine du cobaye ne serait qu'un degré plus avancé de l'action des sérums dont un premier degré serait l'agglutination. Ces deux phénomènes seraient de même ordre; il n'y aurait entre eux qu'une question de degré. *In vitro,* l'action du sérum s'arrêterait à l'agglutination; dans le péritoine vivant, l'action du sérum irait jusqu'à la désintégration du protoplasma microbien.

D'ailleurs, même *in vitro,* l'action combinée du sérum et des cellules vivantes du milieu sanguin peuvent amener une destruction à peu près complète des bacilles. Il nous est arrivé fréquemment de constater le phénomène suivant : si à 10 gouttes de culture de b. d'EBERTH vivants on ajoute, non pas du sérum, mais une goutte de sang de typhique, il se produit d'abord une agglutination, puis une véritable destruction des bacilles. Au bout de quelques minutes, en effet, on peut voir les bacilles agglutinés en amas; mais si on laisse le contact se prolonger, on ne trouve à peu près plus de bacilles agglutinés ou non; on a beau agiter le mélange, dissocier le caillot, faire de multiples préparations microscopiques, on a peine à voir quelques amas, au lieu de la grande quantité qu'on y constatait au début. Le phénomène se produit à la température ambiante aussi bien en hiver qu'en été; il ne s'agit donc pas de phagocytose, puisque les leucocytes meurent rapidement. Il s'agit d'une désintégration des bacilles sous l'influence des sérums au contact des cellules du sang. Ces cellules jouent certainement un rôle, puisque dans un sérum pur de typhique on ne constate pas cette disparition des amas et des bacilles.

Est-ce une sécrétion spéciale de ces cellules mortes qui contribue à détruire les bacilles? Cela est probable. En tout cas, il est incontestable qu'on peut produire *in vitro* la destruction des bacilles avec du sang mort de typhique, et constater l'agglutination des bacilles d'abord, leur destruction ensuite. Il est possible que dans le péritoine du cobaye la phase d'agglutination disparaisse, les bacilles étant détruits avant d'être agglutinés, ou encore, à mesure que se produit ce phénomène.

En tout cas, le pouvoir atténuant du sérum de typhiques mélangé aux cultures de b. d'EBERTH n'est pas discutable et il nous paraît lié à l'agglutination. Les autres propriétés du sérum (favorisante, vaccinante, etc.) changent et se succèdent aux différentes périodes de la maladie; seules, les propriétés atténuante et agglutinante persistent et paraissent intimement liées, des premiers aux derniers jours de l'infection.



Le phénomène de l'agglutination traduit donc une réaction de défense de l'organisme au cours de la période d'infection.

M. WIDAL avait donné la vraie formule en parlant de réaction de la période d'infection; cette formule indique non seulement une question de fait indiscutable, mais donne la signification biologique du phénomène.

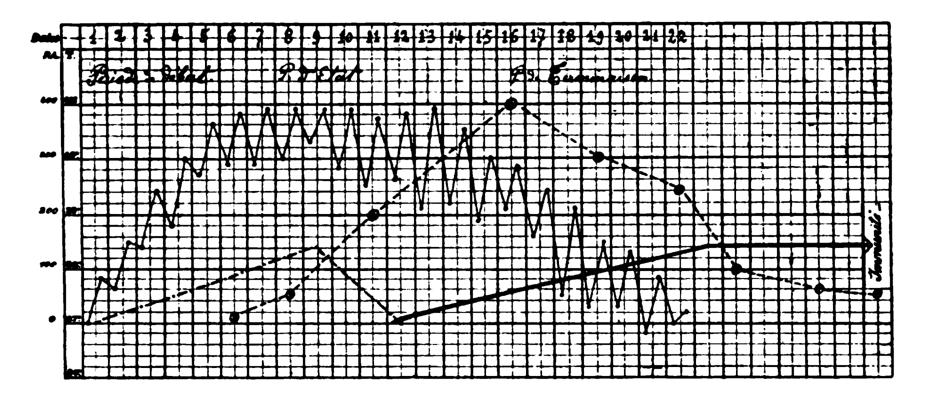
M. WIDAL a écrit que la substance agglutinante est probablement un procédé de protection « bien qu'aucun fait ne le prouve », disait-il (1). Ces faits, nous pensons les avoir apportés, et, avec eux, la preuve de la signification de ce pouvoir agglutinant. Puisque son rôle est l'atténuation des bacilles, rien de plus naturel qu'il se développe pendant la période même d'infection. Nos recherches de mensuration du pouvoir agglutinant aux différentes périodes de l'infection typhique nous ont montré que le maximum de ce pouvoir est atteint en général vers la fin de la période d'état de la maladie, lorsque les symptômes d'infection, la température, sont sur le point de céder; puis ce pouvoir agglutinant diminue et baisse rapidement pendant la convalescence, comme cela a été prouvé par M. WIDAL. C'est à ce moment que l'infection est en voie de décroissance, puis complètement terminée; c'est alors qu'aux propriétés défensives immédiates et temporaires succèdent les propriétés préventives du sérum. Nous avons vu, d'après nos expériences, le pouvoir favorisant du sérum, preuve de l'intoxication du milieu intérieur au moment où progresse la maladie, céder le pas au pouvoir vaccinant ou immunisant, en même temps que se dessine la tendance à la guérison et que s'effacent les processus de défense directe tels que l'agglutination. L'infection, l'intoxication, la défense, l'immunisation sont évidemment le plus souvent confondues au cours d'une maladie; on peut cependant les dissocier et mettre en évidence la succession de ces différents états chez le typhique : phase d'intoxication avec le pouvoir favorisant, phase d'immunisation avec le pouvoir vaccinant et préventif du sérum, et, pendant tout ce temps, processus de défense par l'agglutination contre l'agent infecté, telle se révèle à l'expérimentateur la marche de la fièvre typhoïde.

La formation de substances agglutinantes semble donc être surtout une réaction de défense de la période d'infection, c'est-à-dire un processus de défense temporaire, laissant à l'organisme le temps de fabriquer d'autres substances définitivement protectrices, et disparaissant lorsque celles-ci sont formées et créent l'immunité.

On peut schématiser par les courbes suivantes la marche de ces

(1) Loc. cit., page 2.

différentes propriétés du sérum dont le terme ultime est la guérison et l'immunité.



Courbes schématiques des propriétés acquises par le sérum des typhiques, comparées à la courbe thermique.

Petite ligne = courbe de la température.

En traits = courbe du pouvoir agglutinant et atténuant.

En traits et pointillés = courbe du pouvoir favorisant.

Grosse ligne = courbe du pouvoir vaccinant.

Cette signification de la réaction agglutinante n'est pas d'un intérêt purement théorique ; dès le mois de juillet 1896, nous écrivions *(Soc. de Biologie)* que l'étude approfondie de la séro-réaction pourrait conduire au séro-pronostic de la fièvre typhoïde. Sans doute, le pouvoir agglutinant d'un sérum ne constitue qu'une partie des moyens de guérison de l'organisme, puisqu'il est indépendant du pouvoir immunisant ; mais il indique du moins dans quelles mesures se fait la réaction de défense de l'organisme contre l'infection, et l'étude de son intensité, de ses variations, de son apparition et de sa décroissance plus ou moins rapide seront certainement dans l'avenir des renseignements précieux pour le sort du malade. Pour mener à bien cette étude, il faudra, parallèlement à l'évolution clinique de la maladie, rechercher ces variations de durée et d'intensité du pouvoir agglutinant ; c'est ce que nous avons fait et comptons publier dans un prochain travail (1).

Enfin, la thérapeutique par les sérums bénéficiera sans doute de la connaissance approfondie de la réaction agglutinante, puisque l'observation clinique et l'expérimentation montrent dans cette propriété des

(1) Sous presse, P. Courmont : *Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques, séro-pronostic de la fièvre typhoïde.* Thèse de Lyon, 1897.



humeurs un moyen actif de défense contre l'infection. Développer chez un malade un pouvoir d'agglutination suffisant pour qu'il résiste à l'assaut infectieux, tel sera probablement un des buts de la thérapeutique et surtout de la séro-thérapie. En même temps, par le dosage si facile des propriétés agglutinantes on pourra se rendre compte d'une partie des modifications imprimées aux humeurs du malade.

CONCLUSIONS.

A) PROPRIÉTÉS ACQUISES PAR LE SÉRUM DES TYPHIQUES AU COURS DE LA MALADIE.

Le sérum des typhiques possède certaines propriétés qui diffèrent selon l'époque de la maladie où on l'étudie.

1° Il possède, *dans les premiers jours de la maladie, un pouvoir favorisant* l'infection par le b. d'EBERTH. Ce pouvoir favorisant peut exister dès le 4e jour de la dothiénentérie; il disparaît ordinairement à un stade plus avancé et pendant la convalescence.

2° *Le pouvoir vaccinant* du sérum typhique semble succéder au précédent et augmenter à mesure qu'on se rapproche de la guérison; il existe avant la disparition des symptômes d'infection.

3° Le sérum des typhiques mélangé à des cultures de b. d'EBERTH, et laissé quelques heures en contact avec elles, *atténue* considérablement leur virulence. Ce *pouvoir atténuant* est indépendant des propriétés favorisante ou vaccinante, puisqu'il se rencontre à toutes les périodes de la maladie, alors que ces propriétés n'existent que pendant un temps.

Les sérums humains non typhiques, mélangés aux cultures de b. d'EBERTH, ne jouissent pas, en général, de ce pouvoir atténuant.

B) RAPPORTS ENTRE LE POUVOIR AGGLUTINANT ET CES PROPRIÉTÉS DU SÉRUM DES TYPHIQUES.

1° Les propriétés atténuante, favorisante, vaccinante du sérum des typhiques sont appréciables à doses agglutinantes (c'est-à-dire à des doses pouvant agglutiner la quantité de culture injectée à l'animal).

2° Il y a une dissociation absolue entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir favorisant ou vaccinant de ces sérums; le premier peut coexister dans un même sérum avec l'un des deux autres, mais en est indépendant.

3° Il existe, au contraire, un parallélisme assez constant entre le

pouvoir agglutinant et le pouvoir atténuant d'un sérum typhique. L'atténuation des cultures paraît due précisément aux modifications imprimées aux bacilles à mesure que se produit l'agglutination.

La formation de la substance agglutinante a donc la signification d'une *réaction de défense de l'organisme pendant la période d'infection.*

C) Applications cliniques.

L'étude des propriétés du sérum des typhiques et principalement de la formation de la substance agglutinante doit conduire, dans une certaine mesure, au *séro-pronostic* de la maladie, et constituer un des éléments de la *séro-thérapie.*

La constatation chez un malade d'un pouvoir favorisant persistant du sérum, ou d'un pouvoir vaccinant précoce, peut expliquer, et faire prévoir parfois, la rechute dans le premier cas, la guérison précoce dans le second. *La courbe des variations du pouvoir agglutinant du sérum au cours d'une fièvre typhoïde* met en évidence de quelle façon se défend l'organisme contre l'infection et constitue un élément de *pronostic* des plus importants.

APPENDICE.

Nos expériences étaient trop complexes pour être exposées dans leurs détails dans le texte de ce mémoire ; chacune d'elles intéressant d'ailleurs tous les chapitres (pouvoir atténuant, favorisant, vaccinant, rapports avec l'agglutination... etc.) aurait dû être exposée de nouveau à chacun d'eux. C'est pour éviter cette surcharge que nous les exposons ici en détail, dans l'ordre où elles ont été faites (ce qui n'est pas sans importance). Chacune d'elles est suivie d'une discussion sommaire corroborant les conclusions de ce travail.

EXPÉRIENCE I.

Dans cette expérience, la première en date, commencée le *10 décembre 1896*, nous avons employé le sérum d'un seul typhique et un seul sérum témoin. Comme nous ne cherchions qu'une indication générale pour la suite de nos expériences, nous avons négligé d'inoculer un lot D avec une culture pure de b. d'Eberth.

Le *typhique* qui a fourni le sérum était un malade au 30e jour de sa maladie présentant encore de la température et qui a guéri ultérieurement malgré la longueur et la gravité de sa fièvre typhoïde.

Le *sérum témoin* était fourni par une jeune malade, ancienne syphilitique, affectée de rétrécissement mitral et soupçonnée de tuberculose.

Le mélange des sérums a été fait à 1 de sérum pour 10 de culture, et a séjourné 19 heures avant l'inoculation. Au bout de ce temps les tubes A (sérum de typhique) montraient au microscope des amas épais et pas de bacilles mobiles ; les tubes B présentaient la plupart de leurs bacilles mobiles, mais un certain nombre de petits amas.

Les doses inoculées aux cobayes ont été faibles (2 et 1 c.c.) ; aussi la survie de beaucoup d'entre eux s'étant prolongée, nous avons sacrifié tous les survivants au bout de 2 mois.

Exp. I.
- 1 sérum de typhique au 30e jour.
- 3 lots de 4 cobayes (A, B, C.)
- Proportion de sérum = 1 pour 10 de culture.
- Durée du contact = 19 heures.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	600 gr.	2 c.c.	61 jours	Survie moyenne *61 jours*
	2°	590 »	2 »	61 »	
	3°	470 »	2 »	61 »	
	4°	430 »	1 »	61 »	

Il est à remarquer que tous les cobayes de ce lot ont survécu deux mois et que tous ont été sacrifiés ; à aucun moment ils n'avaient présenté de diminution de poids, ni autres symptômes morbides, et ils étaient en parfaite santé le jour où on les sacrifia.

Lot B	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture pure Sérum sous la peau	1°	450 gr.	1 c.c.	39 jours	Survie moyenne *30 jours*
	2°	530 »	2 »	39 »	
	3°	480 »	2 »	1 »	
	4°	560 »	2 »	40 »	

Le jour où les cobayes du lot A furent sacrifiés il ne restait plus un seul animal du lot B depuis 20 jours ; ceux-ci avaient présenté un amaigrissement rapide, ayant tous perdu les 2/3 de leur poids le jour de leur mort.

Lot C	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture additionnée de sérum témoin	1°	610 gr.	2 c.c.	39 jours	Survie moyenne *52 jours*
	2°	510 »	2 »	61 »	
	3°	550 »	2 »	61 »	
	4°	430 »	1 »	59 »	

Lorsque tous les cobayes de l'expérience furent sacrifiés, deux de ce lot seulement survivaient ; l'un de ces deux était bien portant, mais l'autre avait maigri de 150 grammes (cobaye 2).

Si nous comparons les résultats de cette expérience dans les trois lots, nous voyons que la survie moyenne a été de 61 jours pour le lot A, de 30 jours pour le lot B, et de 52 jours pour le lot C. Les cobayes inoculés avec les cultures agglutinées ont vécu deux fois plus que ceux qui ont reçu la même dose de culture pure dans le péritoine et la même dose de sérum typhique sous la peau ; ils ont vécu 9 jours de plus (soit 1/6) que ceux inoculés avec les cultures additionnées de sérum témoin non typhique.

Ce sont là des résultats bien nets ; ils le seront bien plus dans nos expériences suivantes où nous nous placerons dans de meilleures conditions expérimentales.

La dose de culture inoculée dans cette première expérience avait été trop faible pour amener une mort plus rapide des témoins.

Les résultats exposés dans ces tableaux furent d'ailleurs complétés par l'examen quotidien des animaux en expérience et surtout les pesées faites sur chaque lot tous les trois ou quatre jours. Au bout de 18 jours le lot B avait perdu 1 cobaye et 60 grammes sur les trois autres ; le lot C avait perdu 160 grammes, tandis que le lot A, au lieu de perdre du poids, avait gagné 250 grammes. L'atténuation par le sérum de typhique ne faisait plus aucun doute pour nous. Mais cette expérience montrait en plus une atténuation partielle des cultures d'Eberth par contact d'un sérum non typhique. Ce fait intéressant nous était expliqué par l'action agglutinante partielle que ce sérum avait produit dans les cultures (tubes B) où nous avons trouvé de petits amas. Un sérum

humain, non typhique, peut donc par contact prolongé avec des cultures de b. d'Eberth produire une agglutination et une atténuation partielle de celles-ci. Nous verrons plus loin (exp. IV) un autre exemple de ce fait et les conclusions que l'on en peut tirer.

EXPÉRIENCE II.

Cette expérience a employé *24 cobayes*, et porté sur *trois sérums* de typhiques et *un sérum* de tuberculose aiguë. Chaque expérience partielle avec chaque sérum de typhique sera appelée par nous : séries α, β et γ; dans chacune de ces séries nous avons naturellement inoculé un lot A (culture agglutinée) et un lot B (culture pure dans le péritoine et sérum sous la cuisse), chaque lot étant de 3 cobayes.

Nous n'avons inoculé qu'un seul lot C (culture additionnée de sérum témoin) et un seul lot D (culture pure) comme témoins des 3 séries, aussi allons-nous donner d'abord les résultats de l'inoculation des lots C et D (lots témoins) auxquels on pourra comparer ceux des lots A et B des séries α, β et γ.

Le *sérum témoin* qui a servi pour les inoculations du lot C était celui d'un malade atteint de tuberculose aiguë fébrile (40°), ne donnant aucune agglutination avec le b. d'EBERTH. Il fut mélangé aux cultures dans la proportion de 1 pour 10 et le mélange laissé à la température de la chambre pendant 9 heures.

Lot C	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture additionnée de sérum de tuberculeux	1°	620 gr.	3 c.c.	1 jour	Survie moyenne à peine *1 jour*
	2°	420 »	3 »	1/2 »	
	3°	470 »	3 »	1/2 »	

On voit la rapidité foudroyante avec laquelle les 3 cobayes sont morts; le sérum employé n'avait donc aucunement atténué la virulence du bacille; bien plus il l'avait exaltée puisque nous allons voir que les cobayes du lot D, inoculés avec les mêmes doses de culture pure, survivront bien plus longtemps.

Lot D	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture pure	1°	420 gr.	3 c.c.	1 jour	Survie moyenne *12 jours*
	2°	520 »	3 »	18 »	
	3°	600 »	3 »	17 »	

La dose de 3 c.c. de culture pure tuait donc le cobaye de 500 gr. en 12 jours en moyenne.

Voici maintenant les séries α, β, γ, répondant chacune à un sérum de typhique différent. Tous ces sérums furent ajoutés à la culture dans la *proportion de 1 pour 10* et le mélange laissé en *contact pendant 9 heures*.



Série α.

Le sérum α de cette expérience avait été recueilli chez un typhique *au 4e jour* seulement de sa maladie ; ce sérum donnait une séro-réaction très forte à 1 de sérum pour 30 de culture.

Série α.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	360 gr.	3 c.c.	39 jours	Survie moyenne *39 jours*
	2°	490 »	3 »	37 »	
	3°	570 »	3 »	41 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	601 gr.	3 c.c.	1/2 jour	Survie moyenne *1 jour*
	2°	360 »	3 »	2 »	
	3°	420 »	3 »	1/2 »	

Inutile de commenter ces chiffres, l'action atténuante du sérum typhique ajouté aux cultures a été considérable, tandis que l'injection souscutanée de ce même sérum, non seulement n'a pas été préventive, mais a accéléré la mort des animaux (les cobayes du lot B meurent 12 fois plus vite que ceux du lot témoin D).

Série β.

Le sérum de cette expérience provenait d'une malade *au 8e jour* de sa fièvre typhoïde ; il agglutinait faiblement à la proportion de 1 pour 30.

Série β.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	410 gr.	3 c.c.	39 jours	Survie moyenne *46 jours*
	2°	480 »	3 »	60 »	
	3°	490 »	3 »	39 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	430 gr.	3 c.c.	29 jours	Survie moyenne *22 jours*
	2°	470 »	3 »	33 »	
	3°	410 »	3 »	4 »	

Dans cette série les cobayes du lot A ont eu une survie encore plus longue que dans la série précédente ; mais une partie de ce résultat paraît due à l'action préventive



même du sérum puisque les cobayes du lot B ont eu également une survie assez longue, inférieure à celles du lot A, mais bien supérieure à celle du lot témoin D qui n'était que de 12 jours.

Série γ.

Le sérum ici employé provenait d'un malade au 18e jour d'une fièvre typhoïde assez grave qui ne guérit ensuite qu'après une rechute. Ce sérum n'agglutinait que faiblement à 1 : 30.

Série γ.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1o	480 gr.	3 c.c.	42 jours	Survie moyenne *43 jours*
	2o	490 »	»	42 »	
	3o	420 »	»	46 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1o	390 gr.	3 c.c.	1	Survie moyenne *1 jour*
	2o	500 »	»	1	
	3o	420 »	»	1	

Avec une constance remarquable nous avons dans cette série la même survie étendue (43 jours) que dans les autres chez les cobayes du lot A, tandis que ceux du lot B meurent, comme dans la série α, 12 fois plus vite que dans lot témoin D. Le sérum ajouté aux cultures a donc une action atténuante très grande, et, injecté sous la peau, une action favorisant l'infection.

Le malade dont le sérum (γ) au 18e jour de sa maladie était relativement peu agglutinant et pas du tout préventif a eu une forme assez sévère et une rechute.

EXPÉRIENCE III.

Dans cette expérience nous n'avons employé que de *jeunes animaux*, plus sensibles à l'infection par le b. d'Eberth, dans le but de rechercher si l'atténuation des cultures se manifesterait dans ces conditions.

Les doses injectées furent de 3 c.c. Le mélange du sérum aux cultures fut fait à *1 pour 15*, et laissé à la température de la chambre pendant *9 heures*.

Les deux sérums de typhiques employés provenaient : l'un (sér. α) d'un malade en pleine rechute, consécutive à une dothiénentérie sérieuse de trente jours de durée, l'autre (sér. β) d'un convalescent au 6e jour d'apyrexie après 15 jours de fièvre. Le sérum α agglutinait à 1 pour 200, le sérum β à peine à 1 pour 20.

Le sérum témoin (lot C) était celui d'un malade atteint de néphrite saturnine.

La distribution des séries et des lots étant exactement la même que dans l'expérience II, nous pouvons indiquer de la même façon les faits constatés.

D'abord les lots témoins.



Lot C	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture addionnée de sérum témoin	1°	350 gr.	3 c.c.	1 jours	Survie moyenne *4 jours 3/4*
	2°	490 »	3 »	11 »	
	3°	280 »	3 »	1 »	
Lot D					
Culture pure	1°	380 gr.	3 c.c.	1 jours	Survie moyenne *1 jour*
	2°	400 »	3 »	1 »	
	3°	360 »	3 »	1 »	

On voit que ces jeunes animaux moururent très rapidement dans le lot témoin D; peut-être la survie de 11 jours dans le lot C indique-t-elle une légère atténuation des cultures par le sérum témoin.

Série α.

Sérum de typhique en pleine rechute agglutinant fortement à 1 : 30.

Série α.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	470 gr.	3 c.c.	41 jours	Survie moyenne *18 jours*
	1°	320 »	3 »	11 »	
	3°	320 »	3 »	1 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	410 gr.	3 c.c.	47 jours	Survie moyenne *16 jours*
	2°	380 »	3 »	1 »	
	3°	300 »	3 »	1 »	

Cette série plaide dans le sens général de nos expériences, les cobayes du lot A survivent plus que les cobayes du lot B, quatre fois plus que ceux du lot C et vingt fois plus que ceux du lot D.

L'action atténuante du sérum, qui s'est manifestée dans cette série, coïncide précisément avec un pouvoir agglutinant bien plus fort que dans les séries α et β.

Un pouvoir vaccinant semble devoir être attribué au même sérum en raison de la longue survie du cobaye 1 du lot B.

Série β.

Sérum d'un typhique *convalescent* ne présentant plus qu'un faible pouvoir agglutinant à 1 : 20.

Série β.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	340 gr.	3 c.c.	1 jours	Survie moyenne *5 jours 1/3*
	2°	360 »	3 »	14 »	
	3°	310 »	3 »	1 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	640 gr.	3 c.c.	1 jour	Survie moyenne *9 jours*
	2°	280 »	3 »	1 »	
	3°	330 »	2 »	25 »	

Les résultats de cette série diffèrent quelque peu des précédents. Le sérum typhique semble avoir ici une action vaccinante plus marquée que son action atténuante, puisque la survie moyenne est plus longue dans le lot B que dans le lot A; c'est ainsi du moins qu'on doit expliquer les faits si l'on ne veut attribuer au hasard la survie de 25 jours d'un des cobayes du lot B. L'hypothèse s'éclaire d'ailleurs par ce fait que le sérum α, recueilli en pleine rechute, était très agglutinant, tandis que le sérum β très peu agglutinant provenait d'un convalescent, c'est-à-dire d'un immunisé.

EXPÉRIENCE IV.

Cette expérience porte sur *trois sérums* de typhiques et *un sérum témoin;* les *24 cobayes* inoculés ont été pareillement répartis en *trois séries* α, β, γ, correspondant chacune à un sérum différent, et dans chaque série les lots A, B, C et D ont la même signification que précédemment.

Le mélange des sérums aux cultures a été fait à *1 pour 10* et le tout est demeuré *13 heures* avant l'inoculation.

Voici d'abord les chiffres fournis par l'inoculation des lots C et D, lots témoins pour les trois séries de cette expérience IV.

Le *sérum témoin* qui a servi au *lot C* provenait d'un malade atteint de *néphrite aiguë*, suite d'une endocardite infectieuse.

Lot C	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture additionnée de sérum témoin	1°	570 gr.	3 c.c.	14 jours	Survie moyenne *10 jours 1/2*
	2°	450 »	3 »	16 »	
	3°	360 »	3 »	2 »	

Cette survie de 10 jours indique un certain pouvoir atténuant du sérum que nous avions pris comme témoin.

Ce pouvoir atténuant coïncide avec un léger pouvoir agglutinant. Au bout de 13 heures de contact du sérum et de la culture, nous avons constaté la présence d'assez

nombreux petits amas; sans doute beaucoup de bacilles restaient très mobiles et les amas semblaient insignifiants à côté de ceux des tubes additionnés de sérums typhiques, mais cette agglutination partielle est un fait intéressant à mettre en relief et à rapprocher du pouvoir atténuant de ce sérum. Cette légère agglutination ne se produisait pas en une heure ou deux (nous avions constaté ce fait avant d'employer ce sérum, mais le contact prolongé (13 h.) la déterminait.

Voici maintenant les résultats de *l'inoculation de cultures pures de b. d'*EBERTH (lot D).

Lot D	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture pure	1°	570 gr.	3 c.c.	1/2 jour	Survie moyenne *7 jours*
	2°	450 »	3 »	14 jours	
	3°	360 »	3 »	8 »	

Inoculé dans le péritoine avec 3 c.c. de la culture pure, un cobaye de 450 gr. mourait donc en moyenne en 7 jours.

Il nous reste à comparer à ces chiffres ceux des lots A et B des séries α, β, γ.

Nous allons rapprocher les deux séries α et β, car le sérum employé dans ces deux expériences provenait de la même malade mais à des périodes différentes. La malade en question eut une fièvre typhoïde de durée relativement courte quoiqu'avec de fortes températures au début; la séro-réaction avait été précoce (dès le 5e jour de la maladie) et s'était élevée rapidement à 1 pour 250. Le sérum avait été recueilli chez cette malade au 5e jour de la maladie, puis au 2e jour de la convalescence.

Série α.

Les cobayes du lot A de cette série furent inoculés avec une culture agglutinée par le *sérum* de cette malade *au 5e jour*.

Série α.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	600 gr.	3 c.c.	13 jours	Survie moyenne *10 jours*
	2°	440 »	3 »	15 »	
	3°	290 »	2 »	2 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	590 gr.	3 c.c.	1/2 jour	Survie moyenne *1/2 journée*
	2°	400 »	3 »	1 »	
	3°	320 »	2 »	1/2 »	

Série β.

Le sérum employé pour cette série provient de la même malade *au 2e jour* de la convalescence.

Série β.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	570 gr.	3 c.c.	13 jours	Survie moyenne *14 jours*
	2°	450 »	3 »	14 »	
	3°	350 »	3 »	14 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	570 gr.	3 c.c.	1/2 jour	Survie moyenne *1/2 journée*
	2°	530 »	3 »	1/2 »	
	3°	310 »	3 »	1/2 »	

Dans ces deux séries α et β, les résultats prouvent manifestement une action atténuante considérable du sérum agglutinant les cultures et une action préventive absolument nulle.

Bien plus, le sérum a eu, comme dans l'exp. II, une action favorisante très nette sur l'infection lorsqu'on l'injectait sous la peau ; le seul fait anormal est que ce pouvoir favorisant n'ait pas disparu comme d'ordinaire à la fin de la maladie.

Il est en effet curieux de voir combien ces deux séries, pour lesquelles a été employé le sérum d'une même malade à des époques différentes, peuvent pour ainsi dire se superposer. La seule différence est dans la survie un peu plus grande chez des cobayes du lot A de la série β, que chez les cobayes du même lot de la série α ; il semble que l'atténuation ait marché de pair avec l'agglutination bien plus forte à la fin de la maladie qu'au début.

Série γ.

Cette dernière expérience a été faite avec le sérum d'une typhique au 25e jour d'une dothiénenterie très grave ; son pouvoir agglutinant était à ce moment de 1 pour 300 ; plus tard il s'éleva jusqu'à 1 pour 1000 ; après une longue maladie, cette femme mourut dans sa convalescence de tuberculose aiguë.

Série γ.

Lot A	Cobayes	Poids	Doses	Survie	
Culture agglutinée	1°	445 gr.	3 c.c.	14 jours	Survie moyenne *10 jours*
	2°	440 »	3 »	2 1/2 »	
	3°	400 »	2 »	13 »	
Lot B					
Culture pure Sérum sous la peau	1°	640 gr.	3 c.c.	1/2 jour	Survie moyenne *9 jours*
	2°	390 »	3 »	14 »	
	3°	380 »	2 »	13 »	

Cette expérience ne plaide que très peu en faveur d'une action atténuante de l'agglutination; cette survie plus grande d'un jour dans le lot A est insignifiante. Puisque les animaux ont résisté à peu près autant dans le lot B que dans le lot A, il est logique d'attribuer la survie dans les deux cas au pouvoir vaccinant du sérum; l'existence de ce pouvoir vaccinant s'explique fort bien au 26e jour d'une dothiénenthérie dont la défervescence allait bientôt s'accuser.

Lyon, 13 juin 1897.

Travaux du laboratoire de pharmacie et de toxicologie de l'Université de Groningue.

Recherches sur la « dioscorine », alcaloïde toxique retiré des tubercules de la « Dioscorea hirsuta Bl. »

PAR

P. C. PLUGGE et H. W. SCHUTTE.

Le genre « Dioscorea », appartenant à la famille peu nombreuse des « Dioscoréacées », compte à présent environ 250 espèces différentes. Certaines d'entre elles sont importantes, parce que leurs tubercules ou autres parties sont employés comme aliment, médicament et matière industrielle.

Les tubercules de ces différentes espèces de dioscorées ont une grande importance dans les pays tropicaux, tant de l'ancien que du nouveau continent, à cause de leur emploi comme aliment : en effet, ils sont riches en amidon et possèdent un goût agréable après torréfaction ou ébullition avec l'eau. Ils sont généralement connus sous le nom de « yams ». On sait depuis longtemps (1) que certains yams ont des propriétés toxiques et qu'ils ne peuvent être consommés sans préjudice qu'après infusion ou ébullition avec l'eau, après torréfaction, etc. Cet aliment des pays tropicaux semble donc renfermer un poison propre ; il peut être comparé à ce point de vue à la pomme de terre, qui renferme également un alcaloïde toxique. Parmi les espèces dangereuses, on peut citer la « Dioscorea hirsuta Bl. » connue au Java sous le nom de Gadoeng.

(1) Voyez entre autres : Jan Huygen van Linschóten : *Itinerarium* etc., Amsterdam, 1614, p. 79. — Rumphius : *Herbarium Amboinense V*, Amsterdam, 1750, p. 361, etc.



Le docteur Boorsma(1), directeur de la section pharmacologique du jardin botanique de Buitenzorg au Java, a décrit, il y a quelques années, quelques unes des propriétés du produit toxique de ce tubercule. Il a démontré que ce poison est un alcaloïde, auquel il a donné le nom de *dioscorine*. Mais comme il ne réussit pas à isoler cet alcaloïde à l'état pur et cristallisé, la plupart des propriétés de cette base restèrent inconnues. Grâce au bienveillant intermédiaire du docteur Boorsma, le docteur Treub, directeur du jardin botanique de l'État, mit à notre disposition le matériel nécessaire (nous l'en remercions ici de tout cœur) pour des recherches plus approfondies, qui nous ont permis d'isoler l'alcaloïde à l'état pur et cristallisé. Pour plus de détails sur nos expériences, nous renvoyons à la dissertation de l'un de nous(2), nous proposant de ne rapporter ici que les résultats principaux.

Préparation de la dioscorine.

Nous nous sommes servis dans la préparation de cet alcaloïde de la poudre de tubercules desséchés de Gadoeng, dont 1 kilogramme, d'après ce que l'on nous a déclaré, correspondait à 4,2 kilogr. de tubercules frais de Dioscorea hirsuta Bl. Cette poudre fut extraite à chaud par déplacement avec de l'alcool à 94 %, additionné d'une petite quantité (1 %) d'acide chlorhydrique; cette extraction fut répétée 5 fois. On réunit les différents liquides et on en distille l'alcool. L'extrait très fluide ainsi obtenu fut alcalinisé par l'addition de potasse jusqu'à coloration nette en rouge du papier de phénolphtaléine. Le liquide est ensuite agité à différentes reprises avec du chloroforme; après distillation de ce dernier, il reste un alcaloïde impur, sous forme d'une masse épaisse, d'un brun rouge foncé, plutôt jaune en couches minces, à fluorescence verte.

Après avoir essayé vainement de purifier l'alcaloïde libre, nous avons neutralisé la base par l'acide chlorhydrique; le chlorhydrate de dioscorine se déposa au bout de quelques jours sous forme de paillettes losangiques, souvent étoilées. Après plusieurs dissolutions dans de l'alcool absolu bouillant, on obtint finalement le chlorhydrate de dioscorine cristallisé, tout-à-fait incolore, qui servit ensuite à la préparation de l'alcaloïde libre. On y parvient en dissolvant le sel dans un peu d'eau, et en agitant la solution, rendu alcaline avec de la potasse, avec du chloroforme; par distillation partielle et évaporation ultérieure du chloroforme à l'air libre,

(1) W. G. Boorsma : *Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin*, XIII, Batavia, 1894.

(2) H. W. Schutte : *Onderzoekingen over dioscorine*. Dissertation, Groningen, 1897.

on obtient l'alcaloïde libre, sous forme d'une masse épaisse, d'un jaune pâle par transparence et présentant une fluorescence d'un magnifique vert émeraude à la lumière réfléchie. Cette masse, placée pendant quelques jours dans un dessicateur au dessus de l'acide sulfurique, passe lentement à l'état cristallisé.

Propriétés de la dioscorine.

Comme nous venons de le dire, la dioscorine se présente, aussi longtemps qu'elle n'est pas encore cristallisée, sous forme d'une masse épaisse jaune par transparence, à fluorescence vert émeraude à la lumière réfléchie.

La base libre, isolée du chlorhydrate obtenu en décomposant le sel double de platine par l'hydrogène sulfuré, présente les mêmes propriétés; de sorte que la coloration jaune et la fluorescence vert émeraude ne peuvent être attribuées à une impureté, mais doivent être considérées comme propriétés de la base même.

L'alcaloïde cristallise en fins cristaux applatis; finement pulverisés, ils forment une poudre jaune verdâtre.

Il est très hygroscopique; c'est la raison pourquoi nous n'avons pas fait l'analyse élémentaire de la base même; mais seulement du chlorhydrate, du sel double de platine et du sel double d'or. Nous donnons plus loin les résultats de ces analyses. Il en résulte qu'on doit admettre comme formule de la dioscorine :

$$C_{13}H_{19}NO_2$$

La dioscorine se dissout facilement dans l'eau, l'alcool dilué et absolu, l'acétone et le chloroforme, moins facilement dans l'éther et le benzol, très peu dans l'essence de pétrole. Elle est insoluble dans le tétrachlorure de carbone. La solution dans l'eau est jaune, non fluorescente et présente une forte réaction alcaline. Elle colore le papier rouge de tournesol en bleu, le papier de phénolphtaléine en rouge. La dioscorine met l'ammoniaque du chlorhydrate d'ammoniaque en liberté, déplace la strychnine d'une solution de sulfate de strychnine, etc. Elle constitue donc une base très forte.

Le point de fusion de la poudre cristalline, desséchée au dessus de l'acide sulfurique, est environ de 43°,5 C. (non corrigé).

Quand on distille une solution aqueuse, le distillat obtenu, rendu acide par l'addition d'une légère quantité de $H_2 SO_4$, donne un précipité avec l'iodure double de mercure et de potassium et l'iodure de potassium iodé.



Réactions.

1. — Quand on ajoute à une petite quantité de dioscorine, une goutte de H_2SO_4 concentré et un peu de KIO_3, il se produit une coloration jaune, qui passe lentement, à partir de la périphérie, au rouge violet et au bleu violet ensuite. Prend-on une quantité plus grande de dioscorine, il se produit une coloration brun jaune, qui passe presque immédiatement au bleu violet. En chauffant au bain-marie, on accélère considérablement la réaction, seulement la coloration disparaît alors très rapidement.

L'iodate employé pour la réaction doit naturellement être complètement exempt d'iodure. Celui que nous avons employé ne donnait pas la moindre coloration, quand on le laissait pendant des heures en contact avec H_2SO_4 concentré seul.

2. — Quand on ajoute à une faible quantité de dioscorine une goutte d'une solution diluée de nitro-prussiate de sodium et ensuite deux gouttes d'une solution de potasse ou de soude caustique, il se produit au bout de quelques instants une coloration rouge violet, qui ne passe pas au jaune (comme c'est le cas pour l'acétone).

Quand on se sert d'ammoniaque au lieu de potasse ou de soude, la réaction ne se produit pas.

3. — La dioscorine chauffée au bain-marie avec une goutte de H_2SO_4 concentré se colore peu à peu en rouge violet.

On peut se servir également pour cette réaction de H_2SO_4 dilué; la coloration rouge violet apparaît alors plus lentement et est moins intense.

A la température ordinaire la dioscorine ne donne pas de coloration avec H_2SO_4 concentré.

4. — La solution aqueuse de dioscorine colore la phénolphtaleïne en rouge.

5. — La dioscorine met l'ammoniaque du chlorhydrate d'ammoniaque en liberté.

6. — Quand on ajoute à une faible quantité de dioscorine, dissoute dans une goutte d'eau, une goutte d'une solution de sublimé, il se forme un précipité blanc qui n'a aucune tendence à se cristalliser.

Le chlorhydrate de dioscorine ne donne aucune réaction avec le $HgCl_2$.

7. — Quand on ajoute à une solution aqueuse de dioscorine une solution d'acide picrique, il se forme un précipité qui se dissout facilement par la chaleur. Le picrate de dioscorine se dépose par le refroidissement sous forme de rosettes cristallines d'un jaune d'or.

Nous avons isolé ainsi de l'eau chaude, par cristallisation, une petite

quantité de picrate de dioscorine, nous l'avons débarrassée de la lessive mère en pressant les cristaux entre du papier à filtrer, puis désséchée dans le dessicateur au dessus de l'acide sulfurique.

Le point de fusion du picrate ainsi desséché est de 183—184° C. (non corrigé).

8 et 9. — Nous renvoyons pour les points de fusion et les formes cristallines du sel double de platine et du sel double d'or aux chapitres qui leur sont consacrés.

10. — L'iodure double de mercure et de potassium (réactif de MAYER), additionné d'une trace de dioscorine dissoute dans de l'eau acide, donne un précipité blanc qui ne s'est pas encore cristallisé au bout de 24 heures.

11. — L'iodure de potassium iodé (réactif de BOUCHARDAT) donne dans ces mêmes conditions un précipité brun qui a disparu complètement au bout de 24 heures.

12. — L'acide phospho-tungstique (réactif de SCHEIBLER) donne dans ces conditions un précipité blanc.

13. — L'acide phosphomolybdique (réactif de DE VRY) donne un précipité blanc jaunâtre.

14. — L'iodure de potassium et de cadmium (réactif de MARMÉ) un précipité blanc.

15. — L'iodure double de potassium et de bismuth (réactif de DRAGENDORFF) un précipité rouge brique.

Aucun des précipités signalés aux numéros 12, 13, 14 et 15 ne présentent, même au bout de 24 heures, aucune trace de cristallisation.

16. — L'eau bromée donne, aussi bien avec la base libre qu'avec le chlorhydrate, un précipité jaune qui disparaît peu à peu.

Nous passons sous silence les nombreux réactifs avec lesquels la dioscorine donne un résultat négatif.

CHLORHYDRATE DE DIOSCORINE.

$$C_{13}H_{19}NO_2HCl + 2H_2O.$$

Le chlorhydrate de dioscorine, qui a été obtenu par la méthode que nous avons déjà décrite au chapitre traitant de la préparation de la dioscorine, constitue une poudre cristalline parfaitement incolore.

Il cristallise sous deux formes dans l'alcool absolu. Quand on dissout le sel sous une douce chaleur dans l'alcool absolu, il s'en sépare par le refroidissement sous forme d'aiguilles, qui ont souvent la longueur de plusieurs millimètres et sont ordinairement réunies en faisceaux ou en étoiles.



Quand ultérieurement la plus grande partie de l'alcool s'est évaporée à l'air libre, les aiguilles ont disparu et ont fait place à de petites plaques losangiques de plus petites dimensions(1). Les deux formes cristallines présentent, quand on les examine avec les deux nicols d'un miscroscope à polarisation, une très belle irisation.

Le chlorhydrate est facilement soluble dans l'eau, même à la température ordinaire. Quand on place une solution aqueuse concentrée dans un dessicateur au dessus de l'acide sulfurique, le sel cristallise au bout de quelques jours en rosettes. Les cristaux ainsi obtenus furent réunis et débarrassés de la lessive mère par pression entre des feuilles de papier à filtrer. Une partie du sel ainsi desséché à la température ordinaire a été séchée ultérieurement à 100° C. jusqu'à poids constant.

555,8 mgr. perdirent ainsi 70,3 mgr. d'eau, donc 12,65 % H_2O.

Nous avons trouvé que le point de fusion du sel déshydraté était de 204° C. (non corrigé).

Deux analyses élémentaires de ce chlorhydrate ont donné les résultats suivants :

I. 224,3 mgr. : 499,0 mgr. CO_2 et 160,5 mgr. H_2O.
II. 253,2 mgr. : 559,7 mgr. CO_2 et 180,0 mgr. H_2O.

Nous avons dosé l'azote par la méthode de DUMAS :

588,0 mgr. de chlorhydrate déshydraté donnèrent 28,5 c.c. d'azote sous une pression barométrique de 742 mm. et une température de 10° C., ce qui correspond à 33,3 mgr. d'azote.

Enfin, la teneur en acide chlorhydrique a été déterminée surtout par la titration avec une solution normale de $AgNO_3$ au dixième, le chromate de potasse servant d'indicateur.

Pour 480,3 mgr. de sel déshydraté il a fallu 18,75 c.c. de solution normale de nitrate d'argent au dixième, soit 68,4 mgr. d'acide chlorhydrique ou 66,6 mgr. de chlore.

Le AgCl précipité a encore été déterminé par pesée et on trouva : 259,4 mgr. AgCl, soit 65,9 mgr. d'acide chlorhydrique ou 64,2 mgr. de chlore.

En résumé, les différentes analyses ont donc donné en % les chiffres suivants :

(1) Nous avons donc ici un phénomène analogue à celui qui a été signalé, par exemple par MERCK (Apothekerzeitung. 1893, p. 424), pour le picrate d'hyoscyamine, qui se dépose d'abord aussi sous forme d'aiguilles réunies en masses cristallines, et qui ultérieurement se transforment en paillettes quadrangulaires.

	I	II	III	IV	V
C	60,69	60,29	—	—	—
H	7,95	7,90	—	—	—
N	—	—	5,67	—	—
Cl	—	—	—	13,88	13,38

D'après la formule

$$C_{13}H_{19}NO_2HCl,$$

on obtient en °/₀ :

$$C = 60,58$$
$$H = 7,77$$
$$N = 5,44$$
$$Cl = 13,80$$

Nous avons trouvé plus haut comme teneur en eau de cristallisation du chlorhydrate de dioscorine cristallisé dans l'eau :

12,65 °/₀ H_2O.

Pour la formule :

$$C_{13}H_{19}NO_2HCl + 2H_2O,$$

le calcul donne :

12,27 °/₀ H_2O.

Le pouvoir de polarisation du chlorhydrate de dioscorine a été déterminé dans la solution aqueuse. Nous nous sommes servis dans ce but de l'appareil à pénombre de LAURENT, avec une flamme de sodium; la solution employée renfermait dans 100 c.c. de liquide 1,75 gr. de chlorhydrate de dioscorine (sel déshydraté). Les lectures ont été faites à la température de 9° C.

La longueur du tube étant de 2 cm., nous avons trouvé dans 5 déterminations, successivement les valeurs suivantes :

+ 0° 10'
+ 0° 10'
+ 0° 9'
+ 0° 10'
+ 0° 10'

D'après la moyenne de ces valeurs, le calcul donne :

$$[\alpha]_D = + 4^\circ 40'.$$

Pour une longueur de tube de 3 cm., nous avons, dans cinq déterminations, trouvé successivement les valeurs suivantes :

+ 0° 13'
+ 0° 16'
+ 0° 15'
+ 0° 13'
+ 0° 16'

D'après la moyenne de ces valeurs, le calcul donne :

$$[\alpha]_D = + 4^\circ\ 38'.$$

Nous avons encore déterminé l'indice de réfraction d'une solution renfermant 1,75 gr. de chlorhydrate de dioscorine (sel déshydraté) pour 100 c.c. de liquide. Nous nous sommes servis du réfractomètre de PULFRICH, avec la lumière sodique.

A 9° C. nous avons trouvé $n_D = 1,33776$.

CHLORURE DOUBLE DE DIOSCORINE ET DE PLATINE.

$$(C_{13}H_{19}NO_2)_2\ H_2PtCl_6 + 3H_2O.$$

Pour préparer le sel double de platine, nous avons ajouté à une solution de chlorhydrate de dioscorine (2 : 100) rendue acide par quelques gouttes d'acide chlorhydrique, un excès d'une solution de chlorure de platine (2 : 100). Le liquide resta parfaitement incolore. Placé dans un dessicateur, il déposa néanmoins lentement le sel double en petites paillettes jaune orange bien formées, se fusionnant en masses verruqueuses. Ces cristaux furent réunis au bout de 24 heures et recristallisés dans l'eau bouillante additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

Une partie fut débarrassée de la lessive mère et séchée par pression entre des feuilles de papier à filtrer, pesée ensuite et séchée à 100° C. jusqu'à poids constant : 581,3 mgr. de chlorure double de dioscorine et de platine perdirent ainsi 35,0 mgr. d'eau, donc 6,02 %.

Le sel déshydraté fond, en moussant, de 199 à 200° C. (non corr.).

Pour déterminer, en même temps que la teneur en platine, la teneur en carbone et en hydrogène, nous avons fait deux analyses élémentaires dans lesquelles nous avons brûlé le sel déshydraté dans une nacelle en porcelaine placée dans un tube ouvert renfermant du chromate de plomb, et au-delà une spirale de cuivre réduit. Nous avons ainsi obtenu les chiffres suivants :

I. 280,0 mgr. donnèrent 375,7 mgr.CO_2, 125,4 mgr.H_2O et 64,1 mgr. Pt.

II. 267,8 mgr. donnèrent 364,5 mgr.CO_2, 116,4 mgr.H_2O et 61,5 mgr. Pt.

Nous avons ensuite dosé l'azote par la méthode de DUMAS :

603,7 mgr. de sel déshydraté donnèrent 13,4 c.c. d'azote à une pression barométrique de 757 mm. et une température de 10° C., ce qui correspond à 16,0 mgr. d'azote.

En °/₀ nous avons donc trouvé :

	I	II	III
C	36,60	37,12	—
H	4,97	4,83	—
N	—	—	2,65
Pt	22,90	22,99	—

La formule :

$$(C_{13}H_{19}NO_2)_2\ H_2PtCl_6$$

donne en °/₀ :

$$C = 36,64$$
$$H = 4,70$$
$$N = 3,29$$
$$Pt = 22,84$$

Comme teneur en eau de cristallisation du chlorure double de dioscorine et de platine, nous avons trouvé plus haut :

6,02 °/₀ H_2O.

La formule

$$(C_{13}H_{19}NO_2)_2\ H_2PtCl_6 + 3H_2O$$

correspond à

5,96 °/₀ H_2O.

Chlorure double de dioscorine et d'or.

$$C_{13}H_{19}NO_2HAuCl_4 + {}^1/_4\ H_2O.$$

Pour obtenir cette combinaison nous avons ajouté à une solution aqueuse de chlorhydrate de dioscorine (2 : 100) additionnée de deux gouttes d'acide chlorhydrique, un excès d'une solution de chlorure d'or (2 : 100). Il se produisit immédiatement un précipité jaune citrin de chlorure double de dioscorine et d'or en partie cristallisé.

Ce précipité fut dissout dans l'eau bouillante acidulée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique et la solution filtrée à la température d'ébullition. Le sel double se déposa par refroidissement sous forme d'aiguilles jaune citrin réunies en majeure partie en très jolies formes dendritiques.

Ces cristaux furent réunis et pressés entre du papier à filtrer, pour les débarrasser de la lessive mère. Une partie du sel double desséchée ainsi à la température ordinaire fut chauffée ensuite à 100° C.

738,0 mgr. perdirent de la sorte 5,4 mgr. d'eau, donc 0,74 %.

Un second dosage de l'eau d'hydratation avec une nouvelle quantité de sel double préparée de la même façon et desséchée à la température ordinaire donne le résultat suivant après dessication à 100° C. :

474,8 mgr. perdirent 3,7 mgr. d'eau, donc 0,79 %.

Le point de fusion du sel d'or déshydraté est de 171° C. (non corr.).

Par combustion, 225,0 mgr. de sel double d'or déshydraté donnèrent 78,9 mgr. d'or, donc 35,10 % d'or.

En admettant pour l'or un poids atomique de 196,7, la formule

$$C_{13}H_{19}NO_2HAuCl_4$$

nous donne :

35,09 % Au.

Dans les deux analyses de l'eau de cristallisation de plus haut, nous avons respectivement trouvé :

0,73 % H_2O et 0,79 % H_2O.

La formule

$$C_{13}H_{19}NO_2HAuCl_4 + {}^1/_4\,H_2O.$$

correspond à :

0,80 % H_2O.

ACTION DE LA DIOSCORINE SUR L'ORGANISME ANIMAL.

Jusqu'à présent on ne connaît encore rien de l'action toxique de la dioscorine, à part les faits observés par BOORSMA[1] dans ses expériences avec le produit impur.

Il était intéressant de répéter et de compléter les différentes expériences physiologiques avec la dioscorine chimiquement pure. Dans ce but nous nous sommes servis de solutions aqueuses du chlorhydrate différemment concentrées.

Nous avons expérimenté sur des grenouilles, des poissons, des souris et des cochons d'Inde; nous avons fait en outre quelques observations sur des organismes inférieurs (bactéries et infusoires) et aussi sur le sang.

Expériences sur des infusoires et des bactéries. — Nous nous sommes procuré ces organismes en faisant ce qu'on appelle une infusion de foin. En abandonnant ce liquide pendant quelques jours à une température

(1) BOORSMA, l. c., p. 77 et s.

légèrement élevée, nous avons trouvé dans une goutte examinée au microscope un grand nombre d'infusoires et de bactéries.

Nous avons porté une goutte de ce liquide au moyen d'une baguette sur un verre porte-objet; après avoir ajouté une goutte sensiblement égale de la solution toxique et les avoir mélangées toutes deux, nous les avons recouvertes d'un couvre-objet. Comme la solution de dioscorine employée renfermait 5 % de chlorhydrate de dioscorine, le mélange des deux gouttes en renfermait environ 2 ½ %.

Il en résulta que même après une heure, alors que l'évaporation avait augmenté encore la concentration, les infusoires et les bactéries se remuaient encore aussi vivement qu'avant.

La dioscorine n'est donc pas un *poison protoplasmatique.*

Expériences sur le sang. — Pour savoir si la dioscorine exerce une influence sur la matière colorante du sang, nous avons rempli quatre cuvettes en verre A, B, C et D à parois planes et parallèles, de sang liquide auquel nous avons ajouté des quantités différentes du poison.

Nous avons employé comme sang liquide celui de veau, défibriné, dilué avec une solution de carbonate de sodium (1 : 1000) jusqu'au point où les deux raies de l'oxyhémoglobine furent nettement reconnaissables au spectroscope.

Dans la cuvette A nous avons ajouté 3 gouttes d'une solution de chlorhydrate de dioscorine (2 : 100);

dans la cuvette B deux gouttes de cette solution et une goutte d'eau ;

dans la cuvette C une goutte de la solution et deux gouttes d'eau;

dans la cuvette D qui servait de contrôle trois gouttes d'eau.

Les quatre petites cuvettes furent ensuite complètement remplies par du liquide sanguin et fermées hermétiquement.

L'examen spectoscropique démontra que, au bout de quelques jours (l'expérience a été faite en hiver), la raie de l'hémoglobine réduite parut en même temps dans les quatre cuvettes.

L'expérience fut répétée et donna le même résultat.

La dioscorine n'exerce donc aucune influence sur la matière colorante du sang.

Expériences sur les animaux. — Comme nous l'avons déjà dit, nous avons expérimenté sur des poissons (perche), des grenouilles (grenouille brune), des souris et des cochons d'Inde. Le poison a été administré par voie hypodermique à l'aide d'une seringue de Pravaz sous forme d'une solution aqueuse neutre de chlorhydrate. Nous ne relaterons comme exemples que quelques unes de nos nombreuses expériences.

Nous avons toujours calculé les doses en partant du chlorhydrate de dioscorine déshydraté.

Pour juger des expériences instituées sur les grenouilles, il faut prendre en considération qu'elles ont été faites pendant les mois de novembre et décembre, époque défavorable pour les expériences toxicologiques sur ces animaux.

Grenouille (Rana temporaria L.) de taille moyenne.

11 heures 20 min.	Fréquence normale des mouvements respiratoires 19—20—21 en 15 secondes.					
11 » 24 »	Injection hypodermique de 2 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.					
11 » 27 »	Fréquence	des mouvements	respirat.	24—27	en 15 sec.	
11 » 30 »	»	»		24	»	
11 » 33 »	»	»		24—27	»	
11 » 48 »	»	»		22	»	
11 » 50 »	»	»		30—29—30	»	
12 »	Nouvelle injection souscutanée de 2 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.					
12 » 3 »	Fréquence	des mouvements	respirat.	35	en 15 sec.	
12 » 6 »	»	»		30—37—36	»	
12 » 9 »	»	»		35—34—35	»	
12 » 28 »	La grenouille qui avait exécuté jusqu'à présent de nombreux mouvements se tient tranquille. Les yeux rentrent à chaque instant.					
12 » 30 »	De petits coups donnés à la planche sur laquelle la grenouille se trouve provoquent des convulsions toniques avec opisthotonus. Les convulsions deviennent beaucoup plus intenses par le contact direct.					
	La grenouille a peur d'être touchée et à chaque contact elle fait entendre un cri particulier et les paupières se ferment.					
1 » 5 »	Violentes convulsions toniques avec opisthotonus. La grenouille tombe sur le dos. La respiration s'arrête, les yeux sont fortement retractés; quand on place l'animal sur le ventre, il présente des convulsions intenses et retombe aussitôt sur le dos, les pattes croisées. La sécrétion est sensiblement augmentée.					
1 » 30 »	Quelques mouvements respiratoires suivis de quelques					

accès convulsifs se reproduisant rapidement, pendant lesquels la grenouille se déplace sur le dos. Les coups sur la planche ne provoquent plus de convulsions. Celles-ci apparaissent surtout automatiquement mais augmentent par le contact direct.

Convulsions cloniques intenses dans les orteils des pattes postérieures; les membranes interdigitales sont fortement tendues.

2 heures 30 min. Convulsions faibles que l'on provoque en pinçant les pattes antérieures; en pinçant les pattes postérieures elles n'apparaissent pas. Quelques faibles mouvements respiratoires.

2 » 45 » Encore quelques faibles convulsions en pinçant les pattes antérieures.

Le lendemain la grenouille paraît sensiblement rétablie; cependant, le contact provoque encore des convulsions toniques qui se produisent même, mais plus faiblement, par des coups donnés sur la planche. De plus, la grenouille fait encore entendre chaque fois le cri particulier. De temps en temps il survient aussi des accès convulsifs spontanés.

Le surlendemain le contact direct surtout éveille encore des convulsions légères. Un jour plus tard la grenouille est complètement rétablie.

Grenouille de taille moyenne.

11 heures 57 min. Fréquence normale des mouvements respiratoires 23—20—21 en 15 sec.

12 » 2 » Injection souscutanée de 6,4 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

12 » 4 »	Fréquence des mouvem. respirat.	16—15	en 15 sec.
12 » 7 »	» »	18—18—18	»
12 » 10 »	» »	18—18—17	»
12 » 15 »	» »	18—19—18	»
12 » 22 »	» »	23—20—21	»
12 » 24 »	» »	19—18—18	»

12 » 27 » Un contact involontaire à la planche provoque des convulsions toniques avec opisthotonus.

12 » 32 » Il se produit à chaque moment des accès convulsifs spontanés pendant lesquels la grenouille pousse de temps en temps un cri.

La respiration est irrégulière et s'arrête par moments.



12 heures 38 min. Convulsions répétées; la grenouille fait constamment des mouvements de natation, les membranes interdigitales sont fortement tendues.

12 » 45 » Convulsions cloniques intenses se produisant même dans des groupes séparés de muscles. Les pattes postérieures sont très écartées.

12 » 47 » A chaque instant l'animal présente des convulsions cloniques intenses; pendant les accès convulsifs la respiration s'arrête et les yeux sont rentrés.

12 » 52 » Convulsions toniques intenses, les pattes postérieures sont en extension et les antérieurs le long du tronc (orthotonus). En outre des convulsions cloniques dans les orteils des pattes postérieures.

1 » La grenouille se trouve toujours en orthotonus et présente encore d'une façon continue des convulsions toniques. La respiration est arrêtée.

1 » 2 » Les convulsions tout en persistant sont devenues cloniques. Elles sont surtout accusées dans les orteils des pattes postérieures.

1 » 15 » Convulsions cloniques ininterrompues accusées surtout dans les orteils des pattes postérieures.

2 » 45 » La grenouille ne réagit plus à des excitations mécaniques.

On la décapite. L'introduction d'une aiguille dans la moelle épinière ne provoque aucun mouvement dans les pattes. Le cœur est mis à nu. Les oreillettes et le ventricule battent encore régulièrement; fréquence 6—6—6 en 15 sec.

Nous examinons ensuite l'excitabilité du nerf sciatique et du muscle gastrocnémien correspondant par des excitations électriques au moyen du chariot de Du Bois-Reymond et d'une pile de Grenet. Le nerf semble encore très excitable quand les deux bobines sont écartées de 25 cm., le muscle l'est faiblement quand la distance des bobines est de 20 cm., mais réagit bien quand la distance est de 16 cm. Les muscles lisses du tractus intestinal irrités par une pince semblent encore bien réagir aux excitations mécaniques.

Grenouille de taille moyenne.

3 heures 7 min. Injection hypodermique de 8 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

3 heures 10 min.	La respiration est irrégulière et s'arrête par moments. Les yeux sont rentrés à chaque instant.
3 » 20 »	La grenouille a les pattes postérieures, qu'elle remue difficilement, légèrement raidies. La sécrétion est sensiblement augmentée.
3 » 28 »	Accès convulsifs de courte durée avec opisthotonus précédés de quelques mouvements respiratoires rapides.
3 » 34 »	De nouveau un accès convulsif tonique de courte durée avec opisthotonus. Les orteils des pattes postérieures sont très écartés.
	Après l'accès la grenouille se tient tranquille et fait quelques mouvements respiratoires rapides.
3 » 45 »	Convulsions cloniques persistantes, accompagnées à chaque instant d'un cri.
3 » 46 »	Long accès convulsif en partie de nature tonique en partie de nature clonique. La respiration s'arrête; les yeux sont rentrés, les membranes interdigitales sont largement écartées.
3 » 51 »	Accès convulsifs prolongés accompagnés de temps en temps d'un cri. Mouvement de lutte. Les convulsions apparaissent spontanément mais ne sont pas provoquées par des coups donnés sur la planche.
4 »	Les accès convulsifs se répètent encore d'une façon continue. Pendant les convulsions la respiration s'arrête tandis que l'on constate entre les accès quelques mouvements respiratoires rapides.
4 » 15 »	Accès convulsif intense pendant lequel la grenouille tombe et reste sur le dos. De faibles convulsions cloniques se produisent dans les orteils des pattes postérieures; les pattes antérieures sont ordinairement croisées.
Le lendemain à	
10 heures 30 min.	On voit encore survenir quelques faibles convulsions.
3 »	En pinçant les pattes on provoque seulement une réaction peu sensible. La grenouille est décapitée à ce moment. L'introduction d'une aiguille dans la moelle épinière ne provoque qu'une réaction faible dans les pattes. Le cœur est mis à nu. Les oreillettes semblent se contracter encore normalement, tandis

que le ventricule ne se contracte plus que superficiellement.

Le nerf sciatique et le muscle gastrocnémien réagissent encore aux excitants électriques du chariot de Du Bois-Reymond (avec une pile de Grenet) quand la distance entre les deux bobines est de 25 cm.

Les muscles lisses des intestins réagissent encore aux excitants mécaniques.

Grenouille de taille moyenne.

2 heures 37 min. Fréquence normale des mouvements respiratoires 21—21—22 en 15 secondes.

2 » 40 » Injection hypodermique de 11,2 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

2	»	43	»	Fréquence des mouvements respirat.		19—19	en 15 sec.
2	»	46	»	»	»	19—20	»
2	»	51	»	»	»	20—21	»
2	»	55	»	»	»	21—21	»
3	»	1	»	»	»	24—25—25	»
3	»	4	»	»	»	22—22	»
3	»	5	»	»	»	27—28	»
3	»	6	»	»	»	27—26	»
3	»	10	»	»	»	26—23	»
3	»	15	»	»	»	24—23	»

3 » 18 » Il se produit spontanément un léger accès convulsif.

3 » 19 » Fréquence des mouvements respiratoires 26—26 en 15 secondes.

3 » 23 » La grenouille gagne spontanément un violent accès convulsif avec opisthotonus.

3 » 25 » En frappant la planche il se produit de nouveau un violent accès convulsif avec opisthotonus pendant lequel tous les orteils sont fortement étendus. Les pattes postérieures sont très écartées. Pendant l'accès la respiration s'arrête. A chaque coup sur la planche, les convulsions se produisent. La grenouille pousse de temps en temps un cri.

3 » 33 » Accès convulsif. Les pattes postérieures sont étendues, les antérieures longent le tronc (orthotonus). La grenouille reste ainsi couchée sur la planche et à

chaque instant des secousses convulsives parcourent tout le corps. Il se produit aussi des convulsions cloniques dans certains groupes musculaires. Les yeux sont rentrés d'une façon permanente. La respiration s'arrête. De temps en temps il se produit des convulsions cloniques légères dans les orteils des pattes postérieures.

L'orthotonus dure jusqu'à

3 heures 40 min. A ce moment l'animal rapproche les pattes postérieures du tronc.

Des accès convulsifs cloniques apparaissent ensuite aussi bien spontanément que par un coup donné sur la planche. Mouvements de natation.

3 » 50 » Accès convulsif intense. La grenouille tombe sur le dos et reste dans cette position.

4 » 10 » Convulsions cloniques continues.

4 » 20 » Convulsions cloniques violentes surtout dans les orteils des pattes postérieures.

4 » 40 » En pinçant les pattes on ne provoque plus qu'une faible réaction.

Le lendemain la grenouille est décapitée. L'introduction d'une aiguille dans la moelle épinière ne provoque aucun mouvement dans les pattes. Le cœur mis à nu bat encore; la fréquence de ses mouvements est de 6 en 15". Le nerf sciatique semble encore excitable quand les bobines sont écartées de 25 cm., l'excitabilité du muscle gastrocnémien est faible pour une distance de 25 cm., mais forte pour une distance de 15 cm.

Grenouille de taille moyenne.

La moelle épinière est sectionnée au moyen d'un fin petit couteau suivant une ligne qui relie les deux angles postérieurs de la membrane du tympan.

La grenouille réflexe ainsi obtenue est laissée en repos pendant 24 heures. Nous avons ensuite déterminé l'excitabilité réflexe par la méthode de Türck-Setschenow.

Les pattes postérieures sont plongées chacune à leur tour dans de l'acide sulfurique dilué (0,5 °/o H_2SO_4) et le nombre des oscillations est compté — avant et après l'empoisonnement — au bout duquel la patte plongée est retirée qui ensuite est immédiatement bien lavée.

Nombre des oscillations 96 en 1 minute.

Avant l'empoisonnement :

Patte gauche postérieure retirée après :	Patte postérieure droite retirée après :
9 oscillations	8 oscillations
8 »	8 »
9 »	10 »
8 »	8 »

2 heures 21 min. Injection souscutanée dans le sac lymphatique du dos de 6,4 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

	Patte gauche postérieure retirée après :	Patte postérieure droite retirée après :
2 » 36 »	11 oscillations	10 oscillations
2 » 50 »	9 »	11 »
3 » 5 »	7 »	10 »

En touchant la planche sur laquelle la grenouille se trouve on provoque des accès convulsifs.

3 » 20 » Au moindre contact la grenouille gagne des convulsions violentes.

3 » 43 » Convulsions violentes continues cloniques et toniques, même quand on touche à peine la planche.

Nous constatons donc ici le même phénomène que MEIHUIZEN (1) a signalé dans ses expériences avec la strychnine, c'est-à-dire que l'excitabilité réflexe peut rester égale pour les excitants chimiques, tandis qu'elle est considérablement augmentée pour les excitants mécaniques.

Grenouille de taille moyenne.

Nous nous sommes procuré une grenouille réflexe de la même façon que dans le cas précédent; nous l'avons aussi laissée en repos pendant un jour.

12 heures 13 min. Injection hypodermique de 5 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

2 » 50 » Au moindre contact il se produit des convulsions cloniques violentes.

Celles-ci apparaissent ensuite à chaque instant aussi bien en frappant la planche qu'en touchant directement l'animal.

(1) MEIHUIZEN : *Invloed van sommige stoffen op de reflexprikkelbaarheid van het ruggemerg.* Dissertatie, Groningen, 1872, p. 39 et suivantes.

Perche (Perca fluviatilis Rond.). — Poids 121 gr.

2 heures 21 min. Injection souscutanée de 9,6 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

2 » 41 » La perche qui se tenait d'abord parfaitement tranquille après l'injection semble inquiète et redresse la nageoire dorsale postérieure.

2 » 48 » Elle redresse par moments aussi la nageoire dorsale antérieure et elle nage dans une position inclinée.

2 » 52 » Le poisson se trouve complètement sur le flanc et présente des convulsions cloniques dans toutes ses nageoires. Les contractions sont surtout visibles dans la nageoire dorsale antérieure qui se redresse en outre à chaque instant.

Des convulsions apparaissent ensuite dans tout le corps. De temps en temps l'animal exécute des mouvements de natation pendant lesquels il s'avance dans une position normale mais il retombe presque immédiatement sur les flancs.

2 » 58 » La nageoire dorsale antérieure est redressée et raidie d'une façon permanente. Convulsions cloniques violentes dans toutes les nageoires. La bouche aussi s'ouvre à chaque instant par des contractions cloniques.

3 » 5 » Mort.

Perche. — Poids 142 gr.

3 heures 12 min. Injection hypodermique de 11,2 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

3 » 19 » La nageoire dorsale postérieure se dresse.

3 » 25 » La perche devient visiblement très inquiète.

3 » 32 » Elle nage d'abord dans une position oblique et tout-à-fait sur les flancs ensuite.

3 » 43 » Convulsions violentes. La bouche s'ouvre à chaque instant cloniquement; pendant que la perche nage vivement elle exécute de temps en temps des mouvements autour de son axe longitudinal (Mouvements de rotation et de vrille). La nageoire dorsale antérieure se maintient de plus dressée. On constate dans toutes les nageoires des convulsions cloniques surtout très intenses dans la nageoire dorsale antérieure,

3 heures 5o min. Convulsions cloniques violentes et permanentes dans toutes les nageoires, les fentes branchiales s'ouvrent à chaque instant.

4 heures Les fentes branchiales se maintiennent ouvertes. Mort.

Souris (Mus musculus L.). — Poids 17,9 gr.

2 heures 3o min. Injection souscutanée de 1,25 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

L'animal reste tout-à-fait tranquille après l'injection.

2 » 47 » Il s'avance lentement.

2 » 5o » La souris lève de temps en temps la queue, dont l'extrémité seule reste recourbée. Elle s'appuie par un de ses flancs contre le bord de la planche, tandis que les pattes du côté opposé sont très écartées du tronc.

L'animal se tient ainsi un moment, puis s'avance lentement pour s'arrêter bientôt dans la même position.

3 » 10 » La souris se trouve couchée le ventre sur la planche, la queue toujours raide et courbée à son extrémité.

3 » 25 » Convulsions légères à chaque moment. La queue reste constamment relevée.

Les symptômes d'empoisonnement disparaissent ensuite peu à peu et l'animal semble redevenu complètement à l'état normal au bout de quelques heures.

Souris. La même qui a servi dans l'expérience précédente.

11 heures 5 min. Injection souscutanée de 2,5 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

11 » 15 » La souris se tient tranquille appuyée contre le bord de la planche.

11 » 20 » La queue raidie se lève; l'extrémité seule est recourbée.

11 » 27 » Il se produit spontanément un accès convulsif intense auquel s'ajoutent des convulsions violentes cloniques surtout dans les pattes; l'animal semble ainsi jouer du tambour sur la planche simultanément des 4 pattes. Après cet accès l'animal grelotte de tout le corps tandis que la queue raide se maintient dressée. Alors il se remue lentement s'avançant en glissant sur la planche, les pattes très écartées du tronc.

11 heures 35 min. De nouveau un accès convulsif comme le précédent.

11 » 40 » Après quelques accès convulsifs de courte durée, l'animal gagne subitement des convulsions très violentes. On dirait que l'animal est soulevé de la planche. Il se trouve alors en opisthotonus (le ventre aplati sur la planche, la tête et les 4 pattes relevées). L'animal se retourne brusquement.

11 » 41 » Incontinence d'urines. Mort.

Souris. — Poids 1,47 gr.

2 heures 34 min. Injection hypodermique de 3 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

2 » 41 » La souris qui était restée jusqu'à ce moment tout-à-fait tranquille, lève la queue à de courts intervalles ; tantôt elle se meut lentement, tantôt elle se tient tranquillement appuyée contre le bord de la planche.

2 » 45 » La souris s'avance le long de la planche la queue très relevée.

2 » 49 » Il se produit spontanément un accès convulsif violent qui dure au moins une minute. De plus, l'animal présente des convulsions cloniques si violentes surtout dans les pattes que l'on dirait qu'il est soulevé à différentes reprises de la planche.

2 » 51 » Accès convulsifs violents continus. L'animal se trouve tantôt en opisthotonus tantôt il est soulevé rapidement à différentes reprises tout en exécutant de temps en temps un mouvement de rotation sur son axe longitudinal.

Les convulsions se maintiennent jusqu'à

2 » 55 » où la mort survient.

Grand cochon d'Inde (Cavia cobaya Schreb.). — Poids 600 gr.

11 heures 4 min. Injection souscutanée de 80 mgr. de chlorhydrate de dioscorine en solution.

11 » 28 » L'animal pousse un cri plaintif.

11 » 30 » Il présente un tremblement général.

11 » 34 » D'abord des mouvements de mastication, ensuite des convulsions cloniques de la tête et des muscles de la tête, puis des convulsions s'étendant à tout le corps.

L'animal tourne ensuite dans un cercle excessivement petit tout en continuant à trembler très fort. Il s'assied ultérieurement, courbé d'une façon spéciale, en s'appuyant contre la paroi du large cylindre en verre dans lequel il est enfermé. La tête est légèrement baissée en avant, les yeux sont fixes. L'animal semble affecté d'une crainte très vive.

Les accès convulsifs se répètent quelquefois et commencent chaque fois par des mouvements brusques particuliers de la tête (contractions cloniques).

L'animal se tient ensuite tranquille pendant un certain temps dans une attitude étrange et raide; l'avant-train est soulevé, l'arrière-train est abaissé et les pattes postérieures sont fort écartées. L'animal tremble continuellement d'une façon intense et fait entendre à chaque instant un gémissement de douleur.

11 heures 45 min. Mouvements de mastication énergiques, ensuite des convulsions cloniques limitées à la tête et les muscles de la tête, surtout ceux de la bouche.

11 » 50 » L'animal lève la tête. Des spasmes cloniques se produisent d'abord dans la tête, dans tout le corps ensuite. Les oreilles sont rabattues en arrière, contre la tête. La bouche est continuellement ouverte par des contractions cloniques. On constate surtout des convulsions cloniques violentes des pattes.

11 » 52 » L'animal se tient un moment tranquille.

11 » 57 » L'animal redresse à chaque instant la tête et tremble continuellement d'une façon intense.

Plus tard on ne constate plus de phénomènes d'empoisonnement; l'animal se rétablit peu à peu.

On n'a pas pu démontrer dans l'urine, récoltée pendant et après l'intoxication, la présence d'un alcaloïde par la méthode de Dragendorff.

Les essais avec des quantités plus faibles de dioscorine (10—20—40 mgr.) ne provoquèrent pas de symptômes d'intoxication ou seulement des symptômes très insignifiants.

Lapin (*Lepus cuniculus K.*)

1 heure 18 min. Injection souscutanée de 1,25 c.c. de chlorhydrate de dioscorine en solution.



1 heure 58 min. Il se produit un accès convulsif violent dans lequel la tête est secouée d'une façon bizarre et déjetée dans le cou. L'animal est aussi soulevé par les convulsions cloniques violentes de sorte qu'il semble battre du tambour simultanément des quatre pattes. A un moment donné l'animal fut même presque jeté hors du cylindre en verre haut de 40 cm. dans lequel il était enfermé. On remarque de plus une forte salivation.

2 heures 5 min. L'animal est couché sur le flanc, les 4 pattes présentent d'une façon continue un mouvement convulsif rapide.

2 » 20 » Les convulsions persistent, quelquefois des mouvements de rotation se produisent, la bouche est ouverte.

2 » 50 » Mort.

Action de la dioscorine. — Comme il découle des expériences décrites, la dioscorine est un poison provoquant des convulsions violentes. Elle agit sur le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Les centres excités au début se paralysent ensuite.

La dioscorine n'agit pas sur les terminaisons nerveuses périphériques ou les muscles; en effet, on n'a jamais constaté l'existence d'un tremblement fibrillaire; au contraire, les nerfs et les muscles excités par des courants électriques réagissent encore parfaitement quand le système nerveux central était déjà tout-à-fait paralysé.

La dioscorine n'est pas non plus un poison protoplasmatique; elle n'exerce aucune action sur la matière colorante du sang.

Les symptômes que l'on rencontre dans l'intoxication par la dioscorine chez les différentes espèces animales ne diffèrent en aucun point essentiel de ceux que l'on considère comme étant caractéristiques de l'intoxication par la picrotoxine. Nous nous sommes rendus amplement compte de la similitude de ces deux intoxications par des expériences comparatives faites avec la picrotoxine chez quelques-unes des espèces animales que nous avions employées antérieurement dans nos recherches sur l'action de la dioscorine (Nous avons employé la picrotoxine de la firme Merck de Darmstadt). Leur action ne semble différer que quantitativement; il faut en effet une bien plus forte dose de dioscorine que de picrotoxine pour provoquer une intoxication.

Pour permettre la comparaison nous donnerons à présent la quantité de picrotoxine que nous avons dû employer chez quelques animaux pour

provoquer une intoxication déjà assez forte, sans toutefois relater les symptômes observés :

pour une grenouille de taille moyenne, 2 mgr. (en injection souscutanée);
» » perche d'un poids de 310 gr., 4 mgr. (en injection souscutanée);
» » souris d'un poids de 15 gr., 1 mgr. (en injection souscutanée);
» un cochon d'Inde d'un poids de 635 gr., 5 mgr. (en injection souscutanée).

La différence est donc la plus grande pour le dernier des animaux expérimentés. En effet, tandis que chez cet animal la terminaison de l'intoxication provoquée par 5 mgr. de picrotoxine fut déjà fatale, nous avons obtenu, chez l'animal signalé à la p. 59, après une injection souscutanée de 80 mgr. de chlorhydrate de dioscorine, une guérison parfaite même rapide.

La dioscorine appartient donc, en ce qui concerne son action, au groupe des poisons qui est connu sous le nom de groupe de la picrotoxine et auquel appartiennent encore, outre la picrotoxine :

La cicutoxine, le poison de la Cicuta virosa L.

La coriamyrtine, glucoside que l'on rencontre dans la Coriaria myrtifolia L. et que l'on extrait de ses feuilles.

La digitalirésine, obtenue par SCHMIEDEBERG comme produit de dédoublement de la digitaline et de la digitaléine.

La toxirésine, considérée par SCHMIEDEBERG comme un produit de dédoublement de la digitoxine.

La phytolaccatoxine, poison que l'on rencontre dans différentes parties mais surtout dans les racines des Phytolacca acinosa et Phyt. decandra L.

La sikimine, poison tiré du faux anis étoilé, des fruits de Ilicium religiosum Siebold.

L'oenanthotoxine, retirée de la racine de Oenanthe crocata L. par POHL(1).

L'isonitroso-anilacétone, substance préparée artificiellement par HOLLEMAN et étudiée au point de vue de son action physiologique par PLUGGE(2).

---

(1) POHL : *Zur Kenntniss des giftigen Bestandtheils der Oenanthe crocata und der Cicuta virosa;* NAUNYN und SCHMIEDEBERG's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, XXXIV (1894), p. 259.

(2) PLUGGE : *Examen toxicologique de l'isonitroso-anilacétone;* Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas, IX (1890), p. 223 et s.



Nous pouvons encore rapprocher plus ou moins du groupe de la picrotoxine les poisons suivants :

L'érytrophléine, que l'on rencontre dans l'écorce de l'Erytrophleum guineense Don. et qui semble réunir les actions de la digitaline et de la picrotoxine.

La santonine, que l'on rencontre dans différentes espèces d'Artemisia.

La cornutine, alcaloïde découvert par KOBERT dans le Secale cornutum.

Le poison de Cangoura (1).

La salamandrine, poison du genre salamandre.

Le camphre.

Les sels solubles de baryum.

Et enfin :

La pyridine, l'ammoniaque, les sels d'ammonium, l'urée, la guanidine, la méthyle-guanidine, la créatine, la créatinine et les combinaisons de la xanthine.

Quant à la question de l'origine des symptômes d'intoxication, c'est-à-dire le point de départ des convulsions caractéristiques déterminées par la picrotoxine, à ce sujet, différents expérimentateurs ont émis des opinions différentes. On croyait autrefois que la picrotoxine agissait sur la moelle épinière et elle fut placée sous ce rapport au même niveau que la strychnine. Plus tard ROEBER (2), par des expériences sur les grenouilles avec moelle épinière isolée, arriva à la conclusion que les convulsions déterminées par la picrotoxine résultaient d'une excitation de la moelle allongée et peut-être aussi des lobes optiques.

HEUBEL (3) arriva par ses expériences personnelles à confirmer en tous points les résultats de ROEBER ; tout au moins, dit-il, pour autant qu'il en résulte que les convulsions provoquées par la picrotoxine dépendent exclusivement de la moelle allongée.

Par contre, LUCHSINGER (4) démontra d'une manière probante que la picrotoxine exerce nettement son action sur la moelle épinière. Il le démontra par des expériences faites à la fois sur des grenouilles d'été et

(1) RENSON : *Contribution to the study of Cangoura. A new convulsive poison from San Salvador ;* Pharm. Journal and Transactions, 1892, n° 1144. p. 982.

(2) ROEBER : *Ueber die physiologische Wirkungen des Picrotoxins ;* Du Bois-Reichert's Archiv für Anatomie, Physiologische Abth., 1896, p. 38.

(3) HEUBEL : *Das « Krampfcentrum » des Frosches nnd sein Verhalten gegen gewisse Arzneistoffe ;* Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie. IX (1874), p. 298.

(4) LUCHSINGER : *Zur Kenntniss der Functionen des Rückenmarkes ;* Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie, XVI (1878), p. 530 et s.



d'hiver, des chats et des lapins de différents âges et des pigeons. D'après lui, nous avons affaire à une excitation directe des centres moteurs de la moelle épinière. Mais, ajoute-t-il plus loin, non seulement ceux-ci mais encore tout le système nerveux central est excité attendu que toutes les fonctions qui en dépendent sont aussi considérablement augmentées.

On admet ordinairement que la moelle allongée possède un centre convulsivant spécial sur lequel la picrotoxine agit surtout. LUCHSINGER le conteste : « Auch für jene so ausgezeichnete Krampfwirkung des » Pikrotoxins bedarf es keines besonderen räthselhaften Angriffspunktes, » bedarf es keines spezifischen Krampfcentrums, denn jede Ganglienzelle » der Vorderhörner des Markes ist gleicherweise schon für sich reizbar für » dieses merkwürdige Gift. »

Cependant il ne nie pas une certaine influence de la moelle allongée sur le temps de la production et de l'intensité des convulsions. On doit donc se figurer d'après lui les choses de la façon suivante : « Es werden » einmal die Enden der centrifugalen Nerven in den Vorderhörnern direct » gereizt, dann aber fügt sich bei intacten Centralnervensystem zu dieser » Reizung noch hinzu eine Reizung jener merkwürdigen... Gegend der » med. oblongata, die durch lange Verbindungsbahnen mit dem gesammten » Rückenmarke in directe Beziehung gesetzt eine kurze Zusammenfassung » aller jener Functionen vorstellt. Ist die Erregbarkeit gering, ist die Dosis » sehr klein, so werden nach einer Durchschneidung des Rückenmarkes » die Krämpfe vorwiegend am Vorderkörper auftreten müssen, da sich » hier zwei, allerdings schwache Erregungen summiren. Umgekehrt wird » bei maximaler Erregbarkeit bei grösseren Dosen jener Einfluss des » verlängerten Markes sich immer mehr der Beobachtung entziehen, da » eben die directe Reizung der Vorderhörner allein schon mächtige » Krämpfe hervorruft. »

LUCHSINGER explique aussi comment il est possible que les expérimentateurs qui l'ont précédé sont arrivés à des résultats tout-à-fait différents des siens. Toutes les expériences qui sont accompagnées de la section de la moelle épinière sont, dit-il, exclusivement faites sur des grenouilles et de cette façon on semble avoir fait abstraction de l'influence importante de la température.

KUNDE (1) a déjà démontré en 1860 que l'action de la strychnine sur les grenouilles dépend en grande partie de la température du corps (2).

---

(1) VIRCHOW'S Archiv, Bd. XVIII (cité d'après LUCHSINGER).

(2) Une recherche de STOKVIS démontre aussi l'influence considérable de la

Luchsinger démontra qu'il en est de même de l'action de la picrotoxine par l'expérience suivante :

Trois grands verres A, B, C sont remplis d'eau à des températures différentes. A fut maintenu à la température de 0° à l'aide de morceaux de glace ; B fut chauffé à une température de 30 à 32° et C contenait de l'eau à la température de la chambre, 12 — 15°. On plongea une grenouille dans chaque verre. Au bout de 10 minutes, quand il semblait, d'après la fréquence des mouvements respiratoires de la grenouille C, que celle-ci avait atteint la température ambiante on fit à chaque grenouille une injection hypodermique d'une quantité égale d'une solution de picrotoxine. Déjà après 2 à 3 min. la grenouille C présenta des convulsions violentes, tandis que la grenouille B ne gagna des convulsions qu'au bout de 10 à 20 min. et qu'enfin la grenouille A entourée constamment de glace ne présenta pas encore le moindre indice d'intoxication au bout de 3 heures, et ne gagna qu'un accès caractéristique d'une façon tout-à-fait inattendue pendant la 4e heure.

Une seconde grenouille placée comme contrôle dans le verre C ne gagna par l'élévation de la température seule aucune apparence de convulsions; mais par contre, une grenouille glacée intoxiquée n'ayant encore présenté aucun phénomène d'empoisonnement, réchauffée, présenta déjà dans le plus court laps de temps possible des convulsions violentes. Réciproquement les symptômes d'intoxication d'une grenouille réchauffée disparurent — il est vrai pas immédiatement, cependant au bout d'un certain temps — quand l'animal fut placé dans le verre à glace, pour reparaître avec une intensité nouvelle après élévation de température.

Luchsinger vit aussi apparaître des convulsions dans les pattes

---

température sur l'action des poisons. De son travail *Over de werking van eenige stoffen uit de digitalis-groep op het geïsoleerde kikvorschhart bij verschillende temperaturen* (Feestbundel Donder's Jubileum, Amsterdam, 1888, p. 465), nous ne rapporterons que les conclusions de cet auteur.

I. A tous les degrés de température où le cœur de grenouille isolé et alimenté artificiellement bat régulièrement, toutes les substances du groupe de la digitale y déterminent les mêmes modifications fonctionnelles.

II. Le degré de température a une influence manifeste sur la dose qui est nécessaire pour provoquer une modification fonctionnelle déterminée du cœur. Si on désire provoquer la même action à des températures différentes, il faut employer une quantité de substance qui d'une façon générale est en raison inverse du degré de température auquel l'action se produit.

III. La température n'influe donc que la rapidité et l'intensité de l'action de ces substances et non la nature de leur action.

postérieures de grenouilles à moelle épinière sectionnées et empoisonnées par la picrotoxine quand il les réchauffait de la façon décrite plus haut.

D'ailleurs on peut, comme avec la strychnine, provoquer très rapidement des convulsions dans l'empoisonnement par la picrotoxine chez les grenouilles d'hiver et même chez les grenouilles glacées en augmentant simplement la dose du poison; quand le cerveau et la moelle allongée sont détruits les convulsions apparaissent encore dans les pattes postérieures.

LUCHSINGER a donc démontré que la picrotoxine n'agit pas seulement sur la moelle allongée, mais aussi sur la moelle épinière ce que le professeur PLUGGE, se basant sur des expériences répétées, put pleinement confirmer. La même action fut du reste aussi signalée par PLUGGE dans les expériences sur l'isonitroso-anilacétone(1), où il dit : « Par là il me semble que » l'isonitroso-anilacétone appartient aux poisons du groupe de la picro- » toxine, qui agissent principalement sur les centres spasmodiques de la » cervelle et medulla oblongata, mais qui produisent aussi, comme le » montrait LUCHSINGER (ce que j'ai confirmé moi-même), des convulsions » qui sortent de la moelle épinière. »

Pour ce qui concerne à présent la dioscorine, qui, comme nous l'avons déjà dit, provoque tout-à-fait les mêmes symptômes d'intoxication que la picrotoxine, elle exerce aussi son action sur la moelle épinière comme sur la moelle allongée et peut-être sur une partie plus ou moins grande du cerveau.

L'action sur la moelle épinière est démontrée par les expériences décrites avec ce que nous avons appelé des grenouilles réflexes; tandis que l'action sur le cerveau résulte de ce fait que les convulsions chez les grenouilles non opérées sont plus violentes que chez les grenouilles réflexes.

Il résulte encore des expériences signalées sur les grenouilles que le système nerveux central, d'abord excité, est paralysé ensuite et que la dioscorine n'agit pas sur les terminaisons nerveuses périphériques (nous n'avons jamais vu apparaître des tremblements fibrillaires).

TRAITEMENT DE L'EMPOISONNEMENT PAR LA DIOSCORINE.

Connaissant maintenant l'action de la dioscorine, le produit toxique du Gadoeng, nous pouvons préciser le traitement thérapeutique à instituer dans l'intoxication par les tubercules de Gadoeng.

Nous ne voulons naturellement parler que du traitement au point de

(1) PLUGGE, l. c., p. 226.

vue du toxicologiste, sans nous étendre sur un terrain inconnu et, pour le cas présent, sur le terrain de la médecine.

Il faut tout d'abord éloigner autant que possible le poison qui se trouve encore dans l'estomac par des émétiques appropriés ou au moyen de la pompe stomacale.

On pourra ensuite, comme dans l'intoxication par la picrotoxine, employer avec beaucoup de succès le chlorhydrate de chloral ou le bromure de potassium ; l'inhalation du chloroforme est à conseiller pendant les accès convulsifs.

Le temps nous a du reste manqué pour fixer l'efficacité de cette thérapeutique par des expériences sur des animaux. Nous nous proposons de le faire ultérieurement.

Recherche de la dioscorine.

Il est très certain que l'on doit rencontrer de temps en temps dans l'Inde des empoisonnements par la dioscorine par l'usage de tubercules de Gadoeng. Il est donc important à connaître pour le toxicologiste, comment il peut dans un cas donné déceler l'existence du poison.

Il y a du reste encore un autre motif pour lequel il est utile de le savoir. Il nous est en effet provisoirement impossible de dire si la dioscorine se rencontre aussi dans d'autres parties de la Dioscorea hirsuta Bl. et dans d'autres dioscoréacées, parce que le matériel pour ces recherches nous a fait défaut.

Prenons néanmoins en considération que les nombreux cas dans lesquels il a été confirmé que le même poison se rencontre chez des espèces apparentées (on n'a qu'à songer à la présence de l'andromédotoxine chez différentes Ericacées ; de la cytisine chez différentes espèces de la Cytisus et d'autres genres apparentés) et nous pourrons admettre comme très vraisemblable que la dioscorine existe aussi chez d'autres dioscorées comme produit toxique.

Boorsma a du reste déjà démontré que les tubercules de la Dioscorea aculeata L. et de la Dioscorea alata L. renferment un alcaloïde (peut-être identique à la dioscorine).

Comme nous possédons de bonnes réactions, la recherche de l'identification de la dioscorine ne présente plus la moindre difficulté.

Quand on suit dans cette recherche la méthode de Dragendorff, en agitant le liquide acide, obtenu de la façon indiquée par cette méthode, successivement avec l'éther de pétrole, le benzol et le chloroforme, il ne passe aucune trace d'alcaloïde dans les deux premiers liquides, et

seulement des traces dans le chloroforme. Quand après avoir éloigné complètement le chloroforme on rend le liquide alcalin et qu'on l'agite de nouveau avec de l'éther de pétrole, on ne retire non plus que des traces d'alcaloïde. Le benzol avec lequel le liquide est agité ensuite laisse par contre, après évaporation dans des verres de montre, un résidu que l'on peut facilement identifier avec la dioscorine. (Quand on ne recherche que la dioscorine, il vaut mieux agiter le liquide rendu alcalin avec du chloroforme dans lequel l'alcaloïde passe plus facilement que dans le benzol.)

Les réactions suivantes peuvent servir à identifier la dioscorine :

1° La coloration avec H_2SO_4 concentré et KIO_3;

2° La coloration rouge violet par l'action de la chaleur avec H_2SO_4;

3° La coloration rouge violet avec le nitroprussiate de sodium et la lessive de potasse. Cette réaction est cependant beaucoup moins sensible que la précédente.

Ensuite signalons encore surtout les réactions décrites aux numéros 4, 5 et 6 de la page 42.

Quand on peut isoler des quantités plus grandes d'alcaloïde, on peut naturellement se servir avant tout, pour l'identification précise, des points de fusion et des formes cristallines du picrate, du sel double de platine et du sel double d'or, et en outre faire des expériences physiologiques sur des souris et des grenouilles; 2 à 3 mgr. sont du reste déjà suffisants pour une expérience physiologique sur la souris.

Quand on suit dans la recherche de la dioscorine la méthode de STAS-OTTO, on la trouve alors dans l'éther avec lequel on agite le liquide rendu alcalin.

Dans une bouillie de 100 grammes dans laquelle on avait mélangé 50 mgr. de chlorhydrate de dioscorine, nous avons pu facilement démontrer la présence de la dioscorine par les deux méthodes.

CONCLUSIONS.

1. La dioscorine est un alcaloïde cristallin dont la formule est $C_{13}H_{19}NO_2$ et qui fond à environ 43°,5 C. (non corr.).
2. Comme base monoacide, elle ne forme qu'une série de sels.
3. Le chlorhydrate a la composition suivante $C_{13}H_{19}NO_2HCl+2H_2O$ et à l'état anhydre il fond à une température de 204° C. (non corr.).
4. Le sel double de platine a pour formule $(C_{13}H_{19}NO_2)_2H_2PtCl_6+3H_2O$ et quand il est anhydre il fond à 199—200° C. (non corr.).
5. Le sel double d'or a la composition suivante $C_{13}H_{19}NO_2HAuCl_4 + {}^1/_4H_2O$ et à l'état anhydre il fond à 171° C. (non corr.).

6. Le picrate fond de 183 – 184° C.
7. La dioscorine est un poison convulsivant dont l'action correspond qualitativement à celle de la picrotoxine. Quantitativement son action est plus faible que celle de la picrotoxine.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE ET DE TOXICOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE GRONINGUE.

La recherche de la digitoxine

PAR

R. H. LAVERMAN.

Bien que divers expérimentateurs se soient efforcés d'obtenir à l'état de pureté absolue les produits actifs contenus dans les feuilles de la « Digitalis purpurea », et qu'ils aient cherché à les faire entrer dans le domaine de la médecine à la place du grand nombre des préparations de la plante si souvent variables en force, aucun d'eux ne put y parvenir. La meilleure préparation qui vaille la peine d'être mentionnée est celle qui fut introduite récemment dans le commerce par MERCK (Darmstadt), sous le nom de digitoxine.

Ce produit déjà découvert par SCHMIEDEBERG dans les feuilles de la Digitale, et qui fut considéré par cet auteur comme un composé non glucoside, a été préparé par MERCK d'après la méthode de l'auteur précité. Plus tard, KILIANI, au cours de ses travaux sur les principes actifs contenus dans la Digitale, découvrit une substance qui, bien que ne possédant pas des propriétés identiques à la digitoxine de SCHMIEDEBERG, s'identifiait cependant avec celle-ci en un grand nombre de points, et fut, pour cette raison, désignée provisoirement du nom de β-digitoxine. Des recherches ultérieures de KILIANI ont montré l'identité de la β-digitoxine avec la digitoxine de SCHMIEDEBERG et de MERCK; d'autre part, il a été établi que l'on devait considérer la digitoxine comme un glucoside, qui par dissociation par les acides était décomposé en digitoxigénine, et en sucre, digitoxose.

La digitoxine de MERCK se présente sous forme de cristaux blancs; elle possède l'action caractéristique des préparations de la digitale, mais elle est beaucoup plus toxique que celles-ci. Bien que d'après les auteurs elle exerce une action locale très vive sur les voies digestives, elle s'introduit, malgré cet inconvénient, de plus en plus dans la thérapeutique; aussi, croyons-nous qu'il n'est pas sans intérêt d'exposer ici quelques propriétés de la digitoxine qui peuvent faciliter la recherche du poison.

Nous avons étudié dans ce but :

1° La manière dont se comporte la digitoxine vis à vis des divers réactifs ;

2° Vis à vis des dissolvants;

3° Sa recherche dans les aliments et dans le cadavre.

I.

La digitoxine de MERCK se comporte de la manière suivante vis à vis des divers réactifs :

1. L'acide sulfurique bihydraté donne à froid une coloration variant du vert au brun noir, passant au rose sous l'action de la chaleur.

2. L'acide sulfurique trihydraté provoque, à froid, une coloration jaune qui devient rose sous l'action de la chaleur.

3. L'acide sulfurique concentré et l'eau de brome donnent une coloration variant du rose au violet.

4. L'acide sulfurique concentré et l'α-naphtol la colorent en violet.

5. L'acide sulfurique concentré et le thymol la colorent en rouge.

6. L'acide sulfurique concentré et l'acide cholique la colorent en rouge violacé.

7. L'acide chlorhydrique concentré ne détermine pas de coloration à froid avec la digitoxine, sous l'action de la chaleur il se produit une coloration jaune verdâtre.

8. L'acétate de plomb et l'ammoniaque déterminent un précipité blanc dans la solution aqueuse de digitoxine, tandis que

9. La solution aqueuse de tannin ne donne pas de précipité.

10. Si l'on chauffe de la digitoxine avec un mélange à parties égales d'acide sulfurique et d'alcool, jusqu'à coloration jaune du liquide, l'addition d'une goutte de perchlorure de fer détermine une coloration bleu verdâtre.

11. Si l'on dissout la digitoxine dans de l'acide acétique glacial renfermant des traces de sulfate de fer et qu'on superpose doucement cette solution sur de l'acide sulfurique concentré additionné également d'un peu

de sulfate de fer, on constate qu'après avoir laissé reposé quelque temps la couche supérieure devient indigo bleu (passe ultérieurement au vert), l'acide sulfurique prend une coloration variant du brun rouge au violet rouge(1).

La raison pour laquelle la coloration, qui dans cette réaction apparaît dans l'acide sulfurique, est plutôt rouge violet, pourrait être attribuée à la présence de digitaline et de digitaligénine. Après lavage répété de la digitoxine à l'aide de l'eau froide, il demeure toutefois un résidu qui, par la dernière réaction, donne la même coloration rouge et qui se comporte vis à vis des 10 premiers réactifs absolument comme la digitoxine elle-même. Ainsi se trouve réfutée l'hypothèse que la digitoxine renfermerait de la digitaline et de la digitaligénine solubles dans l'eau.

12. Réactions physiologiques.

Grenouille fenêtrée. — Fréquence du cœur (avant l'empoisonnement, numérations multiples, en 15 secondes)

TEMPS.	FRÉQUENCE DU CŒUR.	OBSERVATIONS.
12 h. 15'	8	
— 16	—	Inj. souscut. de 1 mgr. de digitoxine.
— 18	8	
— —	9	
— —	8	
— 21	8	
— —	9	
— —	9	
— —	9	
— —	8	
— 24	8	
— —	9	
— —	9	
— —	8	
— 26	9	Les systoles deviennent plus énergiques.
— —	9	
— 28	8	
— —	8	
12 h. 34'	8	
— 36	8	
— —	8	

(1) Pour les rapports exacts de cette réaction combinée de Kiliani-Keller, voir Arch. der Pharmac., 1896, p. 274.



TEMPS.		FRÉQUENCE DU CŒUR.	OBSERVATIONS.
—	—	7	Quelques mouvements péristaltiques.
—	41	7	
—	46	7	
—	—	6	
—	50	6	Mouvements du cœur très irréguliers.
—	52	5	
—	57	5	Péristaltique très énergique du cœur.
—	—	5	
1 h.	5'	5	
—	11	5	
—	16	4	
—	25	3	
—	—	4	Diastole très prolongée.
—	—	3	
—	30	3	Seulement quelques portions encore de l'oreillette entrent en diastole, la plus grande partie, par contre, demeure en état permanent de systole.
—	36	1	
—	—	2	
—	—	1	
—	—	1	
—	29	1	
—	—	1	
—	—	1	
2 h.	1'	1	Pause prolongée après la systole.
—	15	1	
—	—	1	
—	30	—	Arrêt du cœur en systole.

Dans cette expérience comme dans d'autres, où le poison était déposé sur le cœur, nous n'observons qu'une légère accélération du cœur, suivie bientôt d'un ralentissement régulier et progressif jusqu'à l'arrêt en systole. Grâce aux douze réactions ci-dessus indiquées, on peut démontrer avec certitude absolue la présence de la digitoxine; passons actuellement à l'étude de sa solubilité.

II.

1. Eau. Après avoir agité à diverses reprises un peu de digitoxine avec de l'eau froide et mis ensuite à digérer pendant plusieurs jours, on peut, après filtration du mélange trouble, démontrer par les réactifs chimiques

aussi bien que par l'action physiologique la présence de la digitoxine dans le filtrat; d'après nos recherches, le degré de solubilité dans l'eau est de 1 : 2200(1); sous l'action de la chaleur, elle paraît se dissoudre un peu mieux, le coefficient de solubilité dans l'eau chaude est d'environ 1 : 2000(1).

Une solution de digitoxine dans l'eau froide est agitée avec :

2. Ether de pétrole. Après avoir constaté que la digitoxine y était absolument insoluble, elle est agitée avec du

3. Benzol qui en dissout une certaine partie, puis avec du

4. Chloroforme. Celui-ci laisse un résidu beaucoup plus considérable que le benzol, ce qui fait supposer que le chloroforme dissout mieux la digitoxine que le benzol. Pour le démontrer, la moitié d'une solution aqueuse fut agitée à diverses reprises avec du benzol, l'autre moitié avec une quantité égale de chloroforme. Le résidu du chloroforme présentait toujours des réactions plus nettes que celui du benzol; puis à la troisième extraction le chloroforme dissolvait encore un peu de digitoxine, le benzol au contraire ne laissa plus de résidu.

Les deux solutions aqueuses ainsi traitées furent évaporées jusqu'à siccité et les résidus soumis aux divers réactifs. La portion qui avait été traitée au benzol donna alors des réactions très nettes, d'où il résulte que le benzol n'avait enlevé qu'une petite quantité de digitoxine; la partie qui avait été traitée au chloroforme donna avec tous les réactifs un résultat négatif : le chloroforme avait donc extrait toute la digitoxine.

Par conséquent, en opérant d'après la méthode de Dragendorff, on trouvera seulement des traces de digitoxine dans le benzol, tandis qu'elle passera complètement dans le chloroforme. Pareillement, nous avons recherché dans quel dissolvant on trouve ce poison en opérant d'après la méthode de Stas-Otto. Il en résulte que :

5. L'éther dissout bien la digitoxine, mais que

6. L'alcool amylique le fait mieux.

III.

Nous appuyant sur les données acquises, nous avons abordé l'étude de la recherche de la digitoxine dans les aliments et dans le cadavre.

A cet effet, 10 mgr. de digitoxine furent mélangés à 50 gr. de pommes de terre. Après digestion à 60° environ avec de l'alcool dilué, additionné

(1) Nous donnons ce chiffre comme une valeur approximative, car nous étions forcé de travailler avec des quantités minimes, évidemment aux dépens de l'exactitude de nos déterminations.



d'une forte quantité d'acide acétique, on filtre; le filtrat est évaporé presque jusqu'à siccité, le résidu est repris par l'eau, et cette solution après filtration est agitée avec du chloroforme. Dans le résidu obtenu par l'évaporation du chloroforme, on peut démontrer par les moyens tant chimiques que physiologiques la présence de digitoxine.

La même quantité de digitoxine fut de nouveau mélangée à la même quantité de pommes de terre que dans l'épreuve précédente; la masse fut traitée de même, mais la solution aqueuse est cette fois extraite avec de l'éther. Ici également, on peut démontrer la présence de la digitoxine, tant par les réactifs chimiques que par l'action physiologique.

Il est à remarquer que THOMS (1), dans ses recherches sur les différentes méthodes d'analyses chimiques des poisons, ne put, par extraction avec l'éther, obtenir la coloration bleue de l'acide acétique glacial dans la réaction de KILIANI-KELLER, tandis que dans nos essais la réaction se produisit chaque fois avec la plus grande évidence.

Dans les recherches qui précèdent, nous avons mélangé aux aliments une quantité relativement considérable de poison; l'analyse fut donc répétée en mélangeant 1 mgr. de digitoxine à 40 gr. de pain. Opérant de la manière indiquée ci-dessus, nous pouvions également démontrer très clairement la présence du poison.

Nous avons également essayé de décéler la digitoxine dans l'infusé de feuilles de digitale. A cet effet, nous fîmes des infusés aqueux de feuilles de digitale, dans la proportion de : 2.5/250, 2/250, 1.5/250, 1/250, 0.5/250 0.4/250, 0.3/250, 0.2/250.

La solution fut concentrée par évaporation à un petit volume, puis extraite par du chloroforme; le résidu fut soumis à la réaction de KILIANI-KELLER. Chaque fois, nous pûmes démontrer très nettement la présence de la digitoxine, même pour le résidu provenant de l'infusé à 0.2/250 (dans un infusé de la concentration de 0.1/250 la chose n'était plus guère possible).

Si les résultats furent positifs pour la recherche de la digitoxine dans les aliments et dans l'infusé de digitale, il n'est pas tout-à-fait de même pour la recherche du poison dans le cadavre. Chaque grenouille empoisonnée par la digitoxine dans les expériences de plus haut, fut, après sa mort, traitée de la manière indiquée plus haut pour les aliments. Dans cinq analyses, ni les réactifs chimiques ni le réactif physiologique ne décélèrent la présence de la digitoxine.

---

(1) Voir *Berichte der Deutsche Pharmac. Gesellschaft*, 6e Jahrgang, Heft 8, p. 284.



Afin de déterminer si des résultats identiques se présenteraient chez les animaux à sang chaud, une souris fut intoxiquée. Les modifications qui se produisirent après l'injection du poison furent les suivantes :

TEMPS.	OBSERVATIONS.
11 h. 15'	Injection souscut. de 2 mgr. de digitoxine à une souris du poids de 23 gr.
— 18'	L'animal s'agite.
— 25'	Se couche sur le ventre.
— 50'	Léger accès convulsif, queue relevée, mouvements de reptation, les membres postérieurs étirés.
12 h. 15'	Léger accès convulsif.
— 30'	Tremblement persistant et fortes secousses.
— 32'	Convulsions répétées, à chaque accès convulsif la queue est relevée, les membres antérieurs étendus en avant, les membres postérieurs étendus en arrière.
1 h. —	Convulsions comme ci-dessus.
— 40'	Accès conv. intense. Mouvements de saut.
2 h. 15'	Id.
3 h. 5'	Id.

Les convulsions se repètent chaque fois plus violentes et plus prolongées, jusqu'au moment de la mort de l'animal, à 6 h. 10'.

A l'autopsie le cœur fut trouvé en arrêt diastolique. Le corps de l'animal fut ensuite traité de la manière déjà indiquée.

Le résultat de ces recherches fut le suivant :

1. H_2SO_4 conc., coloration verte allant jusqu'au brun noir.

2. H_2SO_4 conc. + Br, rose.

3. HCl conc., incolore, passant au jaune sous l'action de la chaleur. Ces réactions tendent à prouver la présence de digitoxine, mais l'absence de coloration bleue avec l'acide acétique glacial dans la réaction de KILIANI-KELLER doit cependant en faire douter.

Peut-être fallait-il attribuer ces résultats négatifs à la minime quantité de poison. L'expérience fut donc répétée, et une souris du poids de 25 gr. fut injectée avec 10 mgr. de digitoxine. Le résultat fut encore le même et cela vraisemblablement parce que la digitoxine est décomposée dans l'organisme. Pour démontrer ce point, nous avons procédé de la manière suivante :

Une grenouille vivante *a*) et une grenouille morte *b*) furent injectées avec des quantités égales de digitoxine, à commencer par 10 mgr. Les symptômes observés chez *a*) furent les suivants :

TEMPS.	OBSERVATIONS.
2 h. 50'	Inject. souscut. de 10 mgr. de digitoxine.
— 55'	Respiration irrégulière.
— 57'	Arrêt respiratoire pendant quelques secondes.
3 h. 1'	Arrêt respiratoire prolongé.
— 4'	Efforts de vomissements, la tête est poussée chaque fois en avant et les pattes antérieures portées à la tête, mouvements lents de reptation.
— 8'	Respiration irrégulière.
— 20'	L'animal est couché à plat ventre.
— 25'	L'animal se laisse coucher sur le dos.
— 26'	Léger accès convulsif.
— 40'	L'animal ne réagit plus sous l'excitation mécanique des membres antérieurs et des membres postérieurs. Arrêt respiratoire.
— 50'	Mort. Arrêt du cœur en systole.

Le poison fut ensuite recherché; chez *a)* comme chez *b)*, on peut manifestement le mettre en évidence.

Opérant de la même manière, mais prenant des doses de plus en plus faibles, il nous a paru que 2,5 mgr. injectés à une grenouille vivante étaient la dose minimale laissant après elle des traces manifestes, tandis que 1 mgr. injecté à une grenouille morte pouvait encore être décélé.

De ces expériences il ressort déjà clairement qu'une partie du poison est décomposée sous l'influence des phénomènes chimiques de l'organisme; ce fait est rendu plus évident encore par les expériences suivantes.

A un lapin (poids 1,4 kgr.) l'on administre 10 mgr. de digitoxine dans l'estomac, et cette dose est répétée tous les jours, l'animal succombe à la quatrième injection. Il avait donc reçu en tout 40 mgr. répartis sur 4 jours. Bien qu'il n'eut pas présenté de symptômes d'intoxication nous avons cherché à résoudre les questions suivantes :

1° Le poison est-il éliminé comme tel hors de l'organisme? Si oui, on doit le trouver dans les urines et les fèces. Dans ce but, on a recueilli séparément les diverses quantités d'urines et de matières fécales émises entre deux injections consécutives du poison. Ni après un, ni après deux, ni même après trois jours, la digitoxine ne put être décélée dans les egesta.

2° Y a-t-il moyen de retrouver le poison dans les premières voies, dans l'estomac et l'intestin?

Après addition d'acide acétique l'on fit un extrait alcoolique de ces organes; la solution, après filtration, fut évaporée presque jusqu'à siccité

et le résidu repris par l'eau. A cette solution on ajoute une solution d'acétate de plomb. Après filtration, le plomb est précipité par H_2S et le liquide est filtré. Le filtrat est ensuite évaporé presque jusqu'à siccité, le résidu est de nouveau repris par l'eau, et cette solution est extraite par le chloroforme.

Cette même méthode fut également suivie dans l'analyse des urines et des fèces, voir plus haut. La précipitation des impuretés à l'aide de l'acétate de plomb est nécessaire, sinon elle empêcherait d'observer nettement la coloration bleue de la réaction de KILIANI-KELLER.

La présence de la digitoxine ne put pas être démontrée.

3° Y a-t-il moyen de retrouver dans le sang et dans les organes richement vascularisés le poison absorbé? Dans ce but nous avons examiné le sang, le cœur, le foie, les poumons et les reins, et ici encore il ne fut pas possible de retrouver de la digitoxine.

Nous avons obtenu de meilleurs résultats dans une 2[de] expérience sur le lapin (poids 1,8 kgr.). Pendant quatre jours consécutifs nous avons administré à cet animal de la digitoxine par voie stomacale, à raison de 20 mgr. chaque fois. Au cinquième jour, vu qu'aucun symptôme d'intoxication ne s'était produit, on injecte 40 mgr.; comme cette dose ne détermine pas encore d'intoxication, on lui administre le septième jour, 80 mgr. de poison, par voie stomacale. Les symptômes suivants survinrent alors.

TEMPS.	OBSERVATIONS.
10 h. 15'	Injection de 80 mgr. de digitoxine dans l'estomac.
— 35'	Dyspnée, tremblement violent de la tête.
— 40'	L'animal est couché à plat ventre; tremblement intense continu, convulsions, respiration très irrégulière.
11 h. –	Convulsions intenses.
— 10'	L'animal secoue fortement la tête. Respiration brève et profonde, devient insensiblement plus lente.
— 19'	Convulsions intenses, l'animal tombe sur le côté.
— 21'	» »
— 23'	Respiration très lente et faible.
— 28'	Mort.

L'autopsie montre que le cœur était arrêté en diastole; les poumons étaient hyperémiés, les autres organes, au contraire, se présentaient comme à l'état normal.

Nous ferons remarquer expressément que l'estomac et l'intestin furent également trouvés normaux, et que l'action locale que l'on dit être si intense ne put en aucune manière être constatée sur ces organes.

L'on traite les divers organes de cet animal de la manière indiquée plus haut et il en résulte :

a) le poison ne peut être décélé ni dans le sang ni dans les organes richement vascularisés (foie, poumons, cœur et reins);

b) il ne l'est pas davantage dans les muscles (qui furent également examinés pour le cas où la digitoxine, à l'exemple de l'atropine et la cantharidine, s'y serait accumulée);

c) il peut être bien décélé dans l'intestin

d) et également dans l'estomac.

Tant les réactions chimiques que la réaction physiologique furent nettes dans ces derniers cas.

e) Les quantités d'urines et de fèces recueillies entre deux injections consécutives furent examinées séparément, mais dans les six fois que l'on pratique cette recherche, pas une seule fois l'on ne retrouva de la digitoxine.

Les matières organiques n'exercent aucune influence sur les réactions après la purification indiquée plus haut, cela résulte du fait qu'après avoir ajouté 5 mgr. de digitoxine à 50 c.c. d'urine normale, la présence du poison put être facilement démontrée.

Comme conclusions de ces recherches nous pouvons affirmer les faits suivants :

1º La digitoxine de MERCK peut être très nettement décélée, à l'aide de réactions caractéristiques de nature chimique et physiologique, dans les aliments, les tissus organiques et dans le cadavre.

2º Dans la méthode de DRAGENDORFF, elle est extraite de la solution acide par le chloroforme, tandis que dans la méthode de STAS-OTTO elle est extraite par l'éther, et surtout par l'alcool amylique.

3º Pour une recherche éventuelle de digitoxine dans le cadavre, il faut examiner avant tout les premières voies, estomac et intestin et les matières vomies.

4º De nos recherches, il résulte avec grande probabilité que la digitoxine est plus ou moins décomposée après absorption, de sorte qu'il y a peu d'espoir de la retrouver dans les organes éloignés.

En terminant, qu'il me soit permis d'exprimer à mon regretté maître, le Professeur P. C. PLUGGE, mes remercîments les plus sincères pour la grande bienveillance et les conseils qu'il m'a prodigués au cours de l'éxécution de ce travail.



TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE GAND.

Etude de l'influence de la sécrétion interne du corps thyroïde sur les échanges organiques (1)

PAR LE

Dr A. VER EECKE, assistant à l'Université.

A l'époque (juillet 1894) où nous avons commencé l'étude qui forme le sujet de ce mémoire, nos connaissances concernant l'influence qu'exerce la sécrétion interne du corps thyroïde sur les échanges organiques étaient très restreintes; elles se bornaient aux données de quelques analyses de E. MENDEL (2), de W. M. ORD et EDM. WHITE (3) et de VERMEHREN (4); ces auteurs n'avaient étudié que l'élimination de l'azote urinaire dans le myxoedème traité par la cure thyroïdienne; leurs résultats et leurs conclusions venaient d'être révoqués en doute par C. A. EWALD (5) à la séance

(1) Mémoire déposé au Ministère de l'Intérieur et de l'Instruction publique le 1r février 1897 pour participer au concours universitaire 1895-97 et couronné par le Jury de Biologie.

(2) E. MENDEL : *Ein Fall von Myxoedem*. Deutsche medecin. Wochenschr., 12 jan. 1893.

(3) W. M. ORD a. EDM. WHITE : *Clinical remarks on certain changes observed in the urine in myxoedema after the administration of glycerinextract of thyroïd glands*. British med. Journ., July 29th, 1893, p. 217.

(4) F. VERMEHREN : *Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoïdea an Individuen mit und ohne Myxoedem*. Deutsch. medecin. Wochenschr., 26 Oct. 1893, Nr 43. S. 1037.

(5) C. A. EWALD : *Ueber einen durch die Schilddrüsentherapie geheilten Fall von Myxoedem nebst Erfahrungen über anderweitige Anwendung von Thyroïdeapräparaten*. Berliner klin. Wochenschr., 21 Januar 1895, Nr 3. (Nach einem Vortrag gehalten in der Berliner medecin. Gesellschaft, am 17 July 1894.)

du 17 juillet 1894 de la Société de médecine interne de Berlin. Cet état de choses appelait des recherches nouvelles; celles-ci ne se firent pas attendre : pendant le cours de notre travail et depuis le moment où nous avons dû y mettre un terme (mai 1895), — quelques expériences cependant ont été reprises en 1896 —, divers auteurs ont successivement, au sujet de la question qui nous occupe, publié des résultats d'expériences entreprises soit dans la même voie que leurs devanciers soit dans une direction nouvelle. Parmi ces publications, nous citerons, dans l'ordre chronologique, celles de CANTER(1), de VERSTRAETEN et VANDERLINDEN(2), de WEBER(3), de DENNIG(4), de BLEIBTREU et WENDELSTADT(5), de GEORGIEWSKI, de RICHTER, de Roos, etc. Malgré le nombre assez considérable et l'importance des travaux parus sur ce nouveau champ d'exploration, dans un laps de temps relativement court, les résultats que nous nous proposons d'exposer ne nous semblent avoir rien perdu ni de leur intérêt ni de leur originalité, bien qu'ils aient subi un retard dans leur publication.

La plupart des auteurs n'ont envisagé qu'une seule face du problème : les uns n'ont étudié que les échanges azotés dans la cure thyroïdienne du myxoedème, d'autres ont examiné la nutrition de l'azote chez l'homme sain ou chez le chien normal soumis au même traitement; quelques uns enfin ont porté leurs observations sur les échanges dans la thyroïdectomie totale chez quelques espèces animales (chiens et un chat).

Quant au fond, les opinions les plus contradictoires ont été émises, si bien qu'il semble encore impossible de dégager des conclusions générales de données aussi éparses et surtout aussi peu concordantes.

Le problème, bien que déjà posé depuis longtemps, n'a été abordé que dans ces dernières années; il n'a pas moins attiré l'attention des cliniciens que celle des physiologistes; c'est dire combien sa solution intéresse la pathologie et la biologie.

Exposons d'abord l'état actuel de nos connaissances. La plupart des

---

(1) CH. CANTER : *Contribution à l'étude des fonctions de la glande thyroïde. Pathogénie de la maladie de Basedow.* Annales de la Soc. médico-chirurgicale de Liége, Janvier 1895.

(2) C. VERSTRAETEN et O. VANDERLINDEN : *Etude sur les fonctions du corps thyroïde.* Mémoires couronnés et autres mémoires publiés par l'Acad. de Méd. de Belgique. Collect. in 8°, T. XIII, 1894.

(3) WEBER : *Berichterstattung über physiologische Versuche.* Verein für innere Medecin in Berlin. Generalversamml. am 29 April 1895.

(4) AD. DENNIG : *Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsentherapie.* Münchener medic. Wochenschr., Nr 17, 13 April 1895.

(5) L. BLEIBTREU u. E. WENDELSTADT : *Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung.* Deutsch. med. Wochenschr., 30 Mai 1895.

recherches entreprises dans cette voie, loin de constituer des études approfondies, ne sont que des essais dont quelques uns n'ont que très peu de valeur ; le plus souvent les auteurs ont tiré des conclusions d'observations hâtives et raccourcies ; d'autres, devant les complications du problème, ont émis des opinions vagues ou négatives. Il n'existe aucun lien bien étroit entre ces recherches éparses ; aussi, dans l'exposé qui va suivre, n'adopterons nous qu'un ordre purement chronologique.

Une thérapeutique nouvelle, l'*organothérapie*, appelée aussi *opothérapie*, est née des expériences des physiologistes SCHIFF (1), EISELSBERG (2) et d'autres sur la greffe thyroïdienne. HORSLEY (3) proposa la greffe thyroïdienne pour guérir le myxoedème. La chose fut tentée de divers côtés avec d'autant plus d'espérances que CHRISTIANI (4) avait réussi à obtenir, chez les animaux, des greffes durables sans atrophie. Cependant les résultats obtenus furent loin de répondre à cette attente. Aussi, lorsque PISENTI, VASSALE (5), GLEY (6) et d'autres eurent montré qu'en pratiquant, chez les animaux, des injections de suc thyroïdien dans les veines ou sous la peau on pouvait suppléer au défaut de sécrétion interne de la thyroïde, on ne tarda pas, à l'exemple de G. MURRAY (7), à substituer à la greffe, l'injection d'extraits de thyroïde. HOWITZ reconnut presque en même temps que l'ingestion du corps thyroïde frais agissait également bien ; un peu plus tard, on employa des préparations sèches de corps thyroïde sous forme de tablettes.

La littérature concernant la médication thyroïdienne du myxoedème est rapidement devenue si étendue qu'il nous est impossible de la résumer ici.

Cette médication qui se montrait généralement très efficace, modifiait

---

(1) SCHIFF : *Revue médic. de la Suisse romande*, 15 août 1884.

(2) A. VON EISELSBERG : *Ueber erfolgreiche Einheilung der Katzenschilddrüse in die Bauchdecke und Auftreten von Tetanie nach deren Extirpation*. Wien. klin. Wochenschr., 4 Febr. 1892.

(3) V. HORSLEY : *Remarks on the function of the thyroïd gland ; a critical and historical review*. British med. Journ., 30 Jan. a. 6 Febr. 1892, p. 215 et p. 265. Cf. Virchow's Festschrift, 1891.

(4) CHRISTIANI : *De la greffe thyroïdienne en général et de son évolution histologique en particulier*. Arch. de Physiolog., janv. 1895.

(5) G. VASSALE : *Rivista sperimentale di freniatria e di med. legale*. Vol. XVI, fascic. IV, p. 439.

(6) E. GLEY : *Recherches sur la fonction de la glande thyroïde*. Arch. de Physiol., 1892, p. 311.

(7) G. MURRAY : *Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroïd gland of a sheep*. British med. Journ., 10 Oct. 1891, p. 791.

visiblement la nutrition des myxoedémateux : ils amaigrissaient; l'oedème disparaissait, le pouls se relevait ainsi que la température; la polyurie était la règle, la glycosurie l'exception; chez les crétins, la croissance subissait une impulsion nouvelle. Ainsi l'idée d'attribuer au corps thyroïde une influence sur les mutations nutritives est née des travaux des cliniciens. Ce furent aussi des cliniciens, pour la plupart, qui entreprirent d'étudier l'action des produits thyroïdiens sur les échanges organiques.

E. Mendel(1), le premier, analysa l'urée éliminée par un myxoedémateux traité par la cure thyroïdienne. Sous l'influence d'injections quotidiennes d'abord de 1/2 c.c. puis de 3/4 c.c. d'extrait de thyroïde fraiche de mouton, la quantité d'urée éliminée par jour — qui avant le traitement était de 14,3 gr. — s'éleva à 20,25 gr. pour atteindre bientôt un maximum de 36,4 gr., puis baisser à 25,0 gr., 24,0 gr., 19,2 gr. et 25,0 gr., quantités très notablement supérieures à la moyenne des jours d'observation. Cette augmentation de l'excrétion de l'urée marchait de pair avec une amélioration remarquable des symptômes morbides : sensation de bien être, augmentation des forces, amélioration de l'état intellectuel, disparition progressive de l'oedème.

En même temps, il nota une augmentation de la diurèse, une élévation de la température qui de 34,8° C. monta à 36.4° C. ou à 36,0° C. et une légère accélération du pouls.

W. M. Ord et Edm. White(2) firent connaître, six mois après, des résultats d'analyses plus précises et plus étendues dans un cas analogue. Ils étudièrent, chez une femme atteinte de myxoedème et soumise à des injections quotidiennes de 20 gouttes d'extrait glycériné de thyroïde de mouton (correspondant à 1/6 de gl. thyr.), l'élimination par les urines de l'azote, de P^2O^5 et des chlorures. Avant et pendant le traitement, le régime de la malade resta le même.

Ils observèrent une augmentation de la diurèse; quant à l'azote, la quantité excrétée par les urines dépassa dès le 3e jour du traitement celle des ingesta et cette relation qui, pendant les jours d'observation, avant la cure, était inverse, fut maintenue toute la durée du traitement.

L'élimination des phosphates et des chlorures ne fut pas sensiblement modifiée.

Le poids du corps diminua rapidement et la température s'éleva.

F. Vermehren(3), peu de temps après, publia une étude des échanges

(1) Loc. cit.
(2) Loc. cit.
(3) Loc. cit.

azotés dans trois cas de myxoedème soumis à l'alimentation thyroïdienne.

L'un d'eux fut traité par l'ingestion journalière de 1 gr. de glande thyroïde de mouton légèrement cuite, les deux autres reçurent tous les jours de 0,10—0,40 gr. de thyroïdine(1).

Dans les trois cas, ce traitement spécial entraîna une augmentation remarquable de l'excrétion de l'azote, laquelle, après quelques jours, devint le double et le triple de ce qu'elle était avant la cure, tandis que l'ingestion d'azote demeura la même dans un cas et dans les deux autres fut même légèrement moindre.

Dans un des cas, l'auteur observa l'excrétion de N pendant les six jours qui suivirent la suspension du traitement organothérapique et remarqua qu'elle baissait légèrement et progressivement.

Il résulte de l'analyse de N des fèces, dans un cas, que la résorption intestinale, pendant l'alimentation thyroïdienne, était plus active; en effet, le °/₀ de l'azote des fèces de 20,0 tombe à 14,0 et à 11,0, mais l'auteur reconnait que cela ne suffit pas à expliquer l'augmentation remarquable de l'excrétion azotée et croit devoir admettre une combustion plus active des substances azotées dans l'économie.

La diurèse fut toujours notablement accrue, aussi bien d'une façon absolue que relativement à l'eau ingérée; enfin le poids du corps subit une diminution très marquée.

Beaucoup moins heureuse et moins intéressante est la seconde partie du travail de VERMEHREN, dans laquelle il étudie les modifications des échanges azotés sous l'influence de l'ingestion de thyroïdine chez divers individus non myxoedémateux, mais atteints d'affections diverses sans lien de parenté entre elles et sans rapport avec le corps thyroïde. Tandis que, chez les sujets jeunes, il n'observa, dans deux cas sur trois, qu'une augmentation de la diurèse, chez les individus âgés, il obtint une réaction qui, dans son ensemble, rappelait celle observée chez les myxoedémateux, notamment la combustion plus active des substances azotées; quant à la température, au pouls, à la respiration et à la diurèse, la concordance était aussi évidente, quoique pas si constante.

On ne peut, vu les conditions dans lesquelles ces expériences ont été instituées, accepter ces résultats comme traduisant les effets du traitement thyroïdien chez l'homme normal.

Il est assez étonnant de voir que, dans une communication faite à la

(1) Thyroïdine = extrait glycériné de la glande thyroïde, remplaçant la glande fraiche ou desséchée.



Société de médecine interne de Berlin, le 17 juillet 1894, C. A. EWALD (1) conteste la valeur des résultats obtenus par ses devanciers; il les considère comme peu significatifs, car les modifications des échanges azotés signalées peuvent, d'après lui, tenir à l'amélioration de l'état général et à l'augmentation consécutive des ingesta; pour lui, se basant sur des recherches non encore achevées(2), entreprises sous sa direction par le Dr BREISACHER, le traitement organique thyroïdien ne modifie ni l'assimilation ni la désassimilation de l'azote, ce qui concorderait avec le maintien du poids du corps. Les pertes considérables de poids obtenues par ORD et WHITE, par exemple, peuvent tenir à la disparition de la graisse et à la diurèse. Le premier, il signale l'apparition du sucre dans l'urine des myxoedémateux à la suite de l'usage de tablettes de thyroïde; c'est là, d'ailleurs, une complication rare.

CH. CANTER(3) a relaté, dans une courte note, quelques analyses de l'urée, des phosphates et des chlorures éliminés par les urines chez une chienne normale, mise en équilibre de nutrition, à laquelle il fit ingérer des doses croissantes de thyroïdes fraîches de mouton.

Dans une première période de 10 jours, pendant laquelle l'animal prit chaque jour 2—6 gr. de thyroïde de mouton, on observa :

Une augmentation de l'urée de 20 %.
» » des chlorures.
Une légère diminution des phosphates.
Une augmentation du volume urinaire de 31 %.

L'animal perdit 400 gr. de son poids.

Dans une seconde période, l'animal reçut chaque jour des doses moyennes de 20 gr. de thyroïde de mouton. Il y eut :

Augmentation de l'urée de 50 %.
» des chlorures de 30 %.
» des phosphates de 20 %.
» du volume urinaire de 48 %.

L'animal perdit encore 680 gr. de son poids.

Dans chacune de ces périodes, il y avait accélération du pouls, élévation

(1) Loc. cit.

(2) Il est au moins aussi étonnant que les recherches du Dr BREISACHER n'aient jusqu'aujourd'hui pas encore été publiées *in extenso;* il eut été intéressant de comparer ses résultats avec ceux qu'il prétend renverser. D'une communication écrite, de la part du prof. C. A. EWALD, il résulte que le Dr BREISACHER aurait renoncé à relater plus amplement ses recherches.

(3) Loc. cit.



de la température; à doses plus fortes, les troubles rappellent ceux de la maladie de Basedow.

L'auteur en conclut que l'ingestion de thyroïde fraîche, chez le chien, produit une augmentation de la désassimilation.

C. Verstraeten et O. Vanderlinden(1) se sont bornés à étudier l'élimination de l'azote urinaire après la *thyroïdectomie totale* chez deux chiens et chez un chat. Si leurs expériences sont intéressantes, leurs conclusions sont vagues et même entachées d'erreurs. Leurs deux chiens éthyroïdés ont été atteints d'accidents aigus, comme c'est la règle, du reste, chez cette espèce animale. Tous deux ont perdu notablement de leur poids et ont présenté une augmentation très marquée de la quantité journalière de N éliminée par les urines, malgré une abstinence presque complète de nourriture.

Nous voyons, par exemple, dans leur tableau I, un chien de 2920 gr., éliminant en moyenne 1,030 gr. N par jour, survivre 10 jours à la thyroïdectomie totale. A sa mort, l'animal ne pèse plus que 1960 gr. La moyenne de N excrété journellement par les urines après l'opération est de 1,541 gr. et dépasse donc de 1/3 la moyenne des jours d'observation.

Leur tableau II nous montre un chien de 2670 gr. éliminant en moyenne 0,846 gr. N par jour; il survit 9 jours à la thyroïdectomie totale, après lesquels son poids est tombé à 1994 gr.; pendant cette période d'expérimentation, l'animal a éliminé en moyenne 1,998 gr. N par jour : l'excrétion de l'azote a plus que doublé.

Leur tableau III, qui concerne l'élimination azotée chez un jeune chat totalement thyroïdectomisé, offre un intérêt tout spécial en ce que, au point de vue de l'excrétion de l'azote, il traduit, chez cette espèce, des modifications diamétralement opposées à celles observées chez le chien. Cette opposition si nette a cependant échappé à l'attention des auteurs qui trouvent que, dans cette observation, « les échanges azotés restent quasi normaux pendant la première période pendant laquelle l'animal conserve son appétit ». Si nous nous en rapportons aux chiffres de leur tableau, nous voyons que, pendant les 4 jours d'observation préalable, la moyenne de la quantité de N éliminée par jour est de 1,132 gr. Calculant la moyenne de la quantité de N émise après la thyroïdectomie totale par périodes de 8 jours, par exemple, nous trouvons :

Moyenne des 4 jours d'observation 1,132 gr. N.

Moyenne de la 1e période de 8 jours après l'opération 0,872 gr. N, soit une diminution de 23,0 %.

---

(1) Loc. cit., p. 46-58.

Moyenne de la	2e	période de 8	jours	après	l'opération	0,844 gr. N,	diminution	de	25,2 °/o.
»	»	3e	»	»	»	»	0,866 gr. N,	»	»	23,5 °/o.
»	»	4e	»	»	»	»	0,840 gr. N,	»	»	25,8 °/o.
»	»	5e	»	»	»	»	0,739 gr. N,	»	»	34,8 °/o.
»	»	6e	»	»	»	»	0,796 gr. N,	»	»	29,7 °/o.
»	»	7e	»	»	»	»	0,606 gr. N,	»	»	46,5 °/o.

On voit donc que, loin de rester quasi normaux, les échanges azotés se traduisent, aussitôt après l'ablation de la thyroïde, par une chute notable, immédiate et progressive de l'élimination de l'azote urinaire.

Dans le but de se renseigner sur l'influence du facteur inanition, les auteurs ont soumis à l'inanition simple deux chiens nourris antérieurement de pain noir et d'eau et ont vu survenir une augmentation notable et progressive des pertes de N par les urines. De là, ils croient pouvoir conclure à l'importance de l'inanition dans les modifications des échanges azotés après la thyroïdectomie; aussi, sont-ils portés à croire « que la thyroïdectomie comme telle n'influence pas d'une façon marquée la combustion des substances albuminoïdes et que c'est à l'inanition qu'il faut attribuer les modifications observées dans la décomposition de la molécule albuminoïde ».

Remarquons aussitôt combien le rapprochement que les auteurs tentent d'établir entre les effets de l'inanition simple et ceux de la thyroïdectomie totale, s'il peut se soutenir en apparence pour les chiens, est contredit par leur expérience sur le chat.

Les auteurs, à l'exemple de Ord et White, ont porté leurs recherches sur le rapport entre l'azote total et l'azote de l'urée dans les urines afin de se renseigner sur le degré de combustion des substances azotées. Ils ont abouti à des conclusions presque inacceptables. Leurs recherches leur ont prouvé, disent-ils, que les produits intermédiaires de la combustion des albumines n'existent pas dans l'urine; l'urée contient, aussi bien dans l'inanition que dans la forme aiguë et chronique de l'athyroïdie, tout l'azote que les urines renferment (!)

Dans la séance du 29 avril 1895 de la Société de médecine interne de Berlin, Weber (1) a soutenu qu'il fallait méconnaître toute influence spéciale du corps thyroïde sur les échanges nutritifs. Il s'élève contre l'idée déjà ancienne émise d'abord par Horsley, d'après laquelle l'excision de la thyroïde entraînerait une accumulation considérable de mucine dans le tissu cellulaire souscutané.

Au point de vue des échanges azotés, il n'a pu observer aucune

(1) Loc. cit.

modification ni sous l'influence de l'extirpation du corps thyroïde ni à la suite d'injections du suc thyroïdien.

Nous ne pouvons que regretter que les expériences de WEBER, dont la publication *in extenso* avait été annoncée de divers côtés, notamment dans la *Deutsche med. Wochenschr.*, n'aient pas encore paru jusqu'aujourd'hui (1).

AD. DENNIG (2) a repris l'étude des échanges azotés chez l'homme *sain* et *normal* sous l'influence de l'alimentation thyroïdienne, estimant que les résultats obtenus en 1893 par VERMEHREN sont très sujets à caution; en effet, les recherches de cet auteur ont, comme nous l'avons vu, été faites sur des individus porteurs de tares organiques ou de lésions diverses et, de plus, chez lesquels l'ingestion des substances azotées était variable.

Le travail de AD. DENNIG comprend trois observations :

a) Un homme bien développé, riche en graisse, pesant 88,25 kilogr., prit, pendant quelques jours de préparation, toujours la même ration alimentaire et 2,500 litres de boissons. Pendant 4 jours d'observation, l'élimination de l'azote total reste à peu près constante, oscillant entre 14,66 et 15,4 gr. N. Pendant une période de six jours d'expérimentation, pendant laquelle le même régime alimentaire fut maintenu, le sujet prit journellement d'abord 4, puis 5 et 6 tablettes de thyroïde anglaises (1 tablette = 0,30 gr. de thyr. fraiche). Résultat : pendant la période de traitement, légère augmentation de l'excrétion azotée (5 %), perte du poids qui tombe à 85,75 kilogr. La quantité d'urine émise reste la même.

Dès le 3e jour, palpitations cardiaques et, dès le 4e jour, augmentation de la soif.

b) Un homme très riche en graisse, habitué à un régime alimentaire surtout albumineux, est soumis à une ration invariable. L'ingestion de tablettes de thyroïde entraîne une augmentation de l'excrétion de N de 8 %. La diurèse ne fut pas augmentée, malgré une ingestion plus abondante de boissons.

c) Un maçon bien musclé, à panicule adipeux moyennement développé (3), mis en équilibre d'azote après quatre jours de préparation, est soumis à l'alimentation thyroïdienne pendant 9 jours. Après deux jours, pendant lesquels l'élimination de N se maintint à peu près normale, il y eut

(1) D'après une communication écrite de l'auteur, M. WEBER nous a promis de nous envoyer un tiré à part de son travail aussitôt sa publication; nous attendons encore qu'il remplisse sa promesse.

(2) Loc. cit.

(3) Mais atteint d'un lupus de la joue droite (!) sans autres lésions organiques. Il est évident que cette observation est sujette à caution.



une augmentation très marquée et assez brusque qui se soutint avec quelques fluctuations. Après cessation du traitement, elle tomba d'abord lentement puis rapidement.

Le poids du corps tomba de 77,5 kil. à 72,0 kil. La diurèse fut augmentée.

De ces observations, l'auteur ne tire aucune conclusion formelle, considérant que l'alimentation thyroïdienne produit des effets assez variables d'après les individus; toutefois, les résultats sont, d'après lui, de nature à mettre le praticien en garde dans la cure thyroïdienne, puisque celle-ci peut parfois produire une dénutrition importante.

L'auteur a également observé parfois l'apparition d'albumine en petite quantité dans les urines, symptôme qui disparaissait avec la suspension du traitement. Dans une expérience faite sur sa propre personne, il a décelé la présence de sucre dans l'urine, mais l'auteur croit avec EWALD que la melliturie appartient aux accidents rares de la thyrothérapie.

AD. DENNIG (1) a publié, bientôt après (14 mai 1895), une nouvelle observation concernant une femme de 30 ans atteinte de lupus, soumise à l'alimentation thyroïdienne dans les mêmes conditions que celles de ses expériences antérieures; au point de vue de l'élimination de l'azote, cette observation est intermédiaire entre le 1er et le 3e cas de son premier travail. L'augmentation de l'excrétion de N suivit immédiatement l'ingestion de thyroïde, présenta deux maxima dont le plus élevé traduit une augmentation de 26 %; après la suspension du traitement, l'élimination revint rapidement à la normale.

La diurèse fut d'abord considérablement augmentée pendant cinq jours, puis s'abaissa sous la normale.

Le poids du corps diminua. La température ne fut pas influencée, mais le pouls augmenta de fréquence (jusqu'à 136 pulsations par minute), accélération qui persista même quelque temps après le traitement.

L'auteur ne croit pas devoir modifier ses vues antérieures.

L. BLEIBTREU et E. WENDELSTADT (2) se sont également proposés de rechercher si, dans l'alimentation thyroïdienne, la diminution du poids du corps, attribuable en grande partie à l'augmentation de la diurèse et à la fonte de la graisse, n'est pas due, en partie aussi, à la désassimilation plus active de l'albumine.

---

(1) AD. DENNIG : *Eine weitere Beobachtung über das Verhalten des Stoffwechsels bei der Schilddrüsenfütterung*. Münchener medicin. Wochenschr., 1895, Nr 20, S. 464.

(2) Loc. cit.



Dans leur expérience faite sur la propre personne de l'un d'eux (E. W.), ils se sont attachés à réunir des conditions d'exactitude rigoureuse.

Le sujet d'expérience fut préalablement mis en état d'équilibre azoté par une alimentation rationnelle, toujours la même qualitativement et quantitativement, et dont la teneur en N était exactement déterminée. La ration fut maintenue invariable pendant toute la durée de l'expérience, à part des suppléments de substances non azotées ajoutées dans le but de voir si, dans l'économie, elles entraîneraient, pendant l'alimentation thyroïdienne, une épargne d'albumine comme à l'état normal.

Le traitement thyroïdien consista dans l'ingestion de tablettes de thyroïde de la firme Borroughs and Welcome and Co (1 tablette = 0,30 gr. de subst. thyr. fraîche), à la dose de 2 tablettes les deux premiers jours et de 3 tablettes les six derniers jours. La nutrition de l'azote se traduisit par un bilan négatif dont la valeur alla croissant avec la durée du traitement et cette valeur négative ne montra pas de tendance à diminuer sous l'influence de suppléments importants de graisse et de sucre ajoutés à la ration.

Les urines se montrèrent toujours exemptes d'albumine et de sucre.

Une analyse du pour cent de l'azote des fèces démontra que, dans le tractus intestinal, la résorption et l'utilisation de la ration n'étaient pas sensiblement modifiées.

Les auteurs sont d'avis que l'alimentation thyroïdienne détermine une dénutrition de l'albumine organisée, laquelle ne se laisse pas arrêter par l'ingestion de suppléments d'aliments non azotés.

K. Georgiewski(1), dans une communication préliminaire, rapporte avoir observé de la polyurie et de l'azoturie chez des chiens et des lapins soumis soit à l'ingestion de glandes thyroïdes fraîches de bœuf, soit à l'injection de suc thyroïdien; il aurait remarqué en outre, chez des chiens, une glycosurie qui cessait avec la suspension du traitement. Les animaux perdirent tous notablement et rapidement de leur poids.

M. F. Richter(2) a attribué la dénutrition azotée trouvée dans l'expérience de Bleibtreu et Wendelstadt à l'insuffisance de la ration quotidienne du sujet. D'après lui, il ne serait pas exact de prétendre que la médication thyroïdienne s'accompagne nécessairement d'une *dénutrition*

(1) K. Georgiewski : *Zur Frage über die Wirkung der Schilddrüse auf dem Thierkörper.* (Vorlaüf. Mitth.) Centralbl. f. die med. Wissenschaften, 1895, 6 Jul., Nr 27, S. 465.

(2) P. F. Richter : *Zur Frage des Eiweisszerfalles nach Schilddrüsenfütterung.* Centralbl. f. innere Med., 18 Jan. 1896. Cité d'après R. Lépine, *De la médication thyroïdienne.* Semaine Médicale, 12 févr. 1896, p. 57.



azotée. Expérimentant sur un sujet largement nourri, il a trouvé que l'organisme, sous l'influence du traitement thyroïdien, pouvait continuer à emmagasiner de l'azote, moins cependant que pendant la période préparatoire (3,20 gr. par jour au lieu de 5 gr.). En résumé, son sujet, bien que largement nourri, *a maigri* pendant l'ingestion de tablettes de thyroïde, mais *il a maigri sans perdre de son azote.*

Roos(1) a remarqué que le traitement par le suc thyroïdien peut provoquer une notable excrétion du phosphore.

D'après SCHOLZ(2), au contraire, la médication thyroïdienne déterminerait une augmentation de l'azote et du chlore urinaires, mais pas d'augmentation des phosphates dans l'urine, tandis qu'ils sont fortement accrus dans les fèces; il y aurait, selon l'auteur, un véritable *diabète phosphatique intestinal.*

Les travaux les plus récents, concernant l'influence de la sécrétion interne de la thyroïde et particulièrement de la thyroïdine sur l'excrétion de l'azote urinaire, sont ceux de DINKLER(3) et de IRSAI, VAS et GARA(4). D'après ce dernier travail, sous l'influence de la médication thyroïdienne, il y aurait une augmentation remarquable de l'excrétion de l'*acide urique.*

A l'exemple de O. LEICHTENSTERN(5) et de son élève H. WENDELSTADT(6), une phalange de cliniciens ont rapporté des observations qui tendent à faire admettre que la médication thyroïdienne accélère la combustion de la graisse, et l'on a voulu trouver, dans l'alimentation thyroïdienne, un moyen curatif de l'obésité. La littérature médicale est extraordinairement riche sur cette question, au point que nous renonçons aux citations d'auteurs. Après avoir pris connaissance du plus grand nombre possible de ces travaux parus coup sur coup, nous avons acquis la conviction qu'ils prouvent surtout que l'alimentation thyroïdienne exerce, dans l'organisme, une action déshydratante et qu'elle trouve naturellement son activité maximale dans le myxoedème, mais il n'y a pas un seul fait qui *prouve* la « fonte de la graisse ».

---

(1) ROOS : Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXI, 1.

(2) SCHOLZ : Cité d'après LÉPINE, ibidem.

(3) DINKLER : *Ueber den Stoffwechsel bei innerlichem Gebrauche getrockneter Schilddrüsensubstanz.* Münch. med. Wochenschr., 2 Jun. 1896, p. 513.

(4) A. IRSAI, B. VAS u. C. GARA : *Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel Kropfkranker.* Deutsche med. Wochenschr., 9 Jul. 1896, p. 439.

(5) O. LEICHTENSTERN : *Ueber Myxoedem und über Entfettungscuren mit Schilddrüsenfütterung.* Deutsch. med. Wochenschr., 13 Dec. 1894.

(6) H. WENDELSTADT : *Entfettungscuren mit Schilddrüsenfütterung.* Deutsche medicin. Wochenschr., 13 Dec. 1894.

Seul A. MAGNUS-LEVY (1) a cherché à résoudre scientifiquement la question en étudiant les échanges respiratoires. Il a trouvé que, sous l'influence de la médication thyroïdienne, l'homme normal, aussi bien que le myxoedémateux, voit augmenter son absorption d'oxygène et son exhalation d'acide carbonique. Comparant, à ce point de vue, la glande thyroïde en nature (tablettes thyroïdiennes) à la thyroantitoxine et à la thyroïdine, il trouve que si la thyroantitoxine, à d'autres égards, produit des effets intéressants, elle est presque sans action sur la nutrition et que, sur cette dernière, la thyroïdine agit sensiblement de même que la glande thyroïde en nature.

Ce qui ressort de plus clair de ce résumé de nos connaissances actuelles concernant l'influence de la sécrétion interne du corps thyroïde sur les échanges organiques, c'est que la glande thyroïde renferme un ou plusieurs principes qui, introduits dans l'économie, tendent à accélérer la désassimilation de l'albumine et de la graisse et à déshydrater l'organisme.

Ainsi l'augmentation de l'excrétion azotée a été constatée dans la médication thyroïdienne par :

E. MENDEL, dans le myxoedème, 1 cas.

W. M. ORD et EDM. WHITE, dans le myxoedème, 1 cas.

F. VERMEHREN, dans le myxoedème, 3 cas; — chez l'homme normal (?), action variable d'après l'âge.

CANTER, chez le chien normal.

AD. DENNIG, chez l'homme normal (?), 4 cas.

BLEIBTREU et WENDELSTADT, chez l'homme normal, 1 cas.

K. GEORGIEWSKI, chez des chiens et des lapins.

F. RICHTER, chez l'homme normal, 1 cas (diminut. de l'assimil. de N).

SCHOLZ, chez l'homme.

A. IRSAI, B. VAS et C. GARA, dans le myxoedème (augmentation de l'acide urique).

Seuls EWALD et WEBER arrivent avec des résultats négatifs.

Quant à l'excrétion de P_2O_5, les avis sont partagés :

ORD et WHITE n'ont trouvé aucune modification (myxoedème).

CANTER a vu qu'à petite dose l'élimination de P_2O_5 était légèrement diminuée, tandis qu'elle augmentait fortement par de fortes doses (chiens).

(1) A. MAGNUS-LEVY : *Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Thyreoïdea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen.* Berl. klin. Wochenschr., 29 July 1895, Nr 30. — IDEM : *Versuche mit Thyreoantitoxin und Thyroïodin.* Deutsche medicin. Wochenschr., 30 July 1896.



Roos signale aussi l'augmentation de l'excrétion de P_2O_5 de l'urine.

Scholz n'a pas trouvé d'augmentation de P_2O_5 dans les urines, mais il a remarqué un « diabète phosphatique intestinal ».

L'élimination des chlorures a peu attiré l'attention des expérimentateurs :

Ord et White ne l'ont pas trouvé modifiée (myxoedème).

Canter signale la chlorurie chez le chien.

Scholz a fait la même remarque.

La « fonte » de la graisse a été signalée par une pleïade de cliniciens.

Quelques auteurs, Ewald, Dennig, Georgiewsky, ainsi que nombre de cliniciens, ont remarqué, dans la médication thyroïdienne, une glycosurie passagère.

Enfin, Magnus-Levy a vu que les échanges respiratoires éprouvent une accélération marquée.

Absolument obscure est encore l'influence normale du corps thyroïde « in situ » sur les échanges organiques. Les seuls expérimentateurs qui aient entrepris l'étude de cette question ne reconnaissent à la thyroïdectomie aucune action sur les échanges : C. Verstraeten et O. Vanderlinden, Weber.

Ainsi, les fonctions chimiques du corps thyroïde restent encore un problème à résoudre.

Depuis longtemps nous avions réuni un ensemble d'expériences destinées à contribuer largement à la solution de ce problème. Vu l'état actuel de nos connaissances, nous nous trouvons obligé, au moment de déposer notre mémoire, à en modifier l'exposé, de manière à traiter surtout les points demeurés les plus obscurs.

Il s'agit avant tout de rechercher si, à l'état normal, le tissu thyroïdien vivant et « in situ », grâce à sa sécrétion interne, influence les échanges organiques.

Dans ce but, il ne suffit pas de montrer que la thyroïde renferme des principes qui, introduits artificiellement dans l'organisme, modifient la nutrition; cette méthode d'investigation prête le flanc à de sérieuses objections. On peut se demander si les produits thyroïdiens sont des produits normaux de la glande; O. Lanz (1) a prétendu que la plupart des effets produits par l'usage des tablettes de thyroïde *(thyroïdisme)* sont dûs, en grande partie, à un empoisonnement septique par des produits de décomposition; d'autre part, nous ignorons encore si la thyroïodine de

(1) O. Lanz : *Ueber Thyreoïdismus*. Deutsche medicin. Wochenschr., 12 Sept. 1895.

Baumann (1) et la thyroantitoxine de Fraenkel, substances extraites du corps thyroïde par des procédés chimiques, représentent des produits de sécrétion normaux ou des substances partiellement artificielles.

En définitive, lorsque nous constatons que les produits thyroïdiens accélèrent la nutrition, quelle conclusion pouvons-nous en tirer au point de vue du rôle chimique de la thyroïde? On ne peut, en se basant sur ces faits, soutenir que le corps thyroïde active normalement les échanges nutritifs; il serait tout aussi rationnel de supposer le contraire : le rôle de la thyroïde pourrait consister à soustraire de l'économie, à emmagasiner, pour les neutraliser ou les détruire, ces substances qui tendraient à activer les échanges.

Ce qui est essentiel de savoir, c'est l'influence de l'extirpation de la thyroïde : *ablata causa, tollitur effectus*. Seuls les résultats de l'ablation, mis en régard des effets de ce qu'on a appelé l'*hyperthyroïdation,* peuvent conduire à la solution du probléme. Cette face de la question apparaît autrement importante que la première et c'est précisément celle qui a été le plus négligée. C'était donc vers ce point que nos efforts devaient surtout porter.

Nous divisons notre étude en 3 parties :

1) Dans la première, nous examinerons, chez diverses espèces animales, les modifications des échanges nutritifs déterminées par

a) la thyroïdectomie totale *(Athyroïdation) ;*

b) la thyroïdectomie partielle *(Hypothyroïdation).*

2) Dans la 2e partie, nous étudierons les effets produits par l'*hyperthyroïdation* déterminée soit par l'ingestion de substance thyroïdienne, soit par l'injection du suc thyroïdien.

3) Enfin, dans la troisième partie, nous basant sur les résultats obtenus, nous chercherons à nous faire une idée de l'influence du jeu normal du corps thyroïde sur les mutations nutritives.

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches, nous désirons faire connaître les matériaux et la marche de nos expériences ainsi que les méthodes d'analyses auxquelles nous avons eu recours. Comme nous l'avons vu dans l'exposé historique, maintes données contradictoires ont déjà été

---

(1) Baumann : Zeitschr. f. physiol. Chemie, XXI, 4, p. 319.

Idem et Roos : Ibidem XXI, 5-6, p. 481.

Idem : Ibidem XXII, 1, p. 1.

Idem : Munchener med. Wochenschr., 7 Avril 1896, p. 309. — Ibid., 28 Avril 1896, p. 398. — Ibid., 19 Mai 1896, p. 476.

versées aux débats; dans ces conditions, il importait, pour éviter de prolonger les malentendus, de s'en tenir à des procédés aussi rigoureux que le permet ce genre spécial de recherches.

Au courant de notre technique, le lecteur pourra apprécier le degré d'exactitude de nos données et se rendre compte de la justesse de nos conclusions.

Comme sujets d'expériences, nous avons choisi de préférence des lapins vigoureux, adultes, de 2 à 3 kilogr., des chiens de petite et moyenne taille. Chez ces espèces animales, l'anatomie de la glande thyroïde étant très bien connue, nous avons pu, à volonté, et sans crainte de nous tromper, pratiquer tantôt la thyroïdectomie totale, tantôt la thyroïdectomie partielle.

Nous avons également été amené à faire quelques essais sur le chat et le cobaye et à étudier, chez l'homme, au moins les effets de l'hyperthyroïdation.

Tous les animaux destinés à nos expériences, préalablement reconnus sains, ont été soumis, dès leur entrée au laboratoire, à un régime alimentaire régulier et invariable pour chaque espèce, pendant un laps de temps suffisamment long, mais variable d'après le régime antérieur, jusqu'à ce que, par des pesées quotidiennes et l'examen de leur appétit et de leurs egesta (fèces et urines), on put les considérer comme ayant atteint un état au moins très voisin de l'équilibre de nutrition.

Les rations fournies tous les jours à la même heure ont été les suivantes :

Lapins de 2—3 kilogr. : 200 gr. carottes.
50 gr. avoine.

Quantités prélevées sur un stock suffisant pour des expériences de longue durée. Ce régime, en usage depuis nombre d'années dans divers laboratoires et ici même, s'est toujours montré parfaitement approprié à ces animaux.

Cobayes de 800 gr. environ : 80 gr. carottes.
30 gr. avoine.

Chiens et chats : pain noir et lait tirés toujours de la même source, en quantités variables d'après le poids des sujets + eau *ad libitum*.

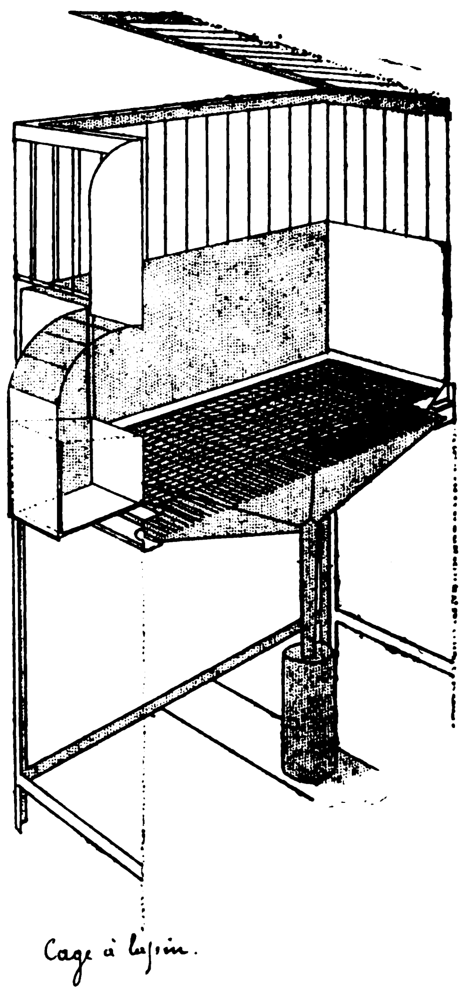
Après cette période de préparation indispensable, commence la période d'observation préalable pendant laquelle les animaux séjournent dans des cages de construction spéciale.

Lorsqu'on se propose d'étudier les échanges nutritifs chez les animaux, il est nécessaire de pouvoir récolter séparément la totalité des urines et des fèces; il importe aussi d'éviter la souillure et partant la dénaturation des



aliments qui composent la ration journalière; enfin, il est tout aussi important de veiller à l'hygiène des sujets d'expérience.

Nous avons fait construire et utilisé un modèle de cage qui réalise ces desiderata; c'est un perfectionnement des cages employées depuis quelques années d'abord au laboratoire de thérapeutique de Gand, ensuite modifiées ici même. Un usage prolongé des cages de l'ancien modèle nous a montré divers inconvénients dont les principaux sont que les pertes d'urine par mouillage des surfaces et stagnation d'icelles sur les divers plans et dans les encoignures étaient assez notables et devenaient surtout importantes quand l'urine augmente de densité. Ajoutez à cela que leur nettoyage était incommode ainsi que la récolte des fèces et des aliments de déchet.



Le nouveau modèle supprime cet inconvénient, permet de recueillir facilement la totalité des fèces *à sec* et réduit les pertes d'urine à un minimum tout à fait négligeable.

Dans son ensemble, la forme générale ancienne a été conservée; les modifications portent surtout sur les divers plans d'écoulement et de soutien ainsi que sur leur agencement.

La cage, construite entièrement en zinc et en fil de fer galvanisé, se compose du *support*, de la *cage proprement dite* et des *tiroirs* (voir fig. ci-dessus).

Le *support* est constitué par quatre montants entretoisés supérieurement et inférieurement.

Inférieurement les deux entretoises latérales sont reliées par une lame servant de support au récipient à urine.

Les entretoises supérieures servent à la fois de support pour la cage proprement dite et de glissière pour le tiroir inférieur.

La *cage proprement dite* se compose d'un cadre inférieur, supérieurement d'un couvercle à charnières; les faces latérales sont formées par un grillage en fil de fer galvanisé; le fond est ouvert et le cadre inférieur sert de glissière au tiroir supérieur.

Tiroirs. Le supérieur occupe à peu près la moitié de la hauteur de la cage proprement dite; les parois en zinc plein se terminent inférieurement par des rebords de 5 ctm. de largeur, inclinés vers l'intérieur. Ceux-ci supportent, à leur naissance, un cadre mobile en gros fil de fer galvanisé sur lequel est tendu un treillis en fil de fer de 1 1/2 millim. de diamètre et dont les mailles ont un peu plus d'un ctm. de côté; c'est sur ce treillis que repose l'animal.

A la partie antérieure, une mangeoire en saillie.

Le tiroir inférieur, reçu dans une glissière formée par les entretoises latérales supérieures du support, se compose d'un fond à quatre pans inclinés en entonnoir à tubulure; ce tiroir est surmonté d'un gril en fils de fer galvanisés de 2 millim. de diam. distancés de 2 millim. et peut glisser sur le tiroir inférieur. Il retient les fèces, les débris de nourriture et offre un facile écoulement à l'urine.

On voit que les déjections solides sont séparées des déjections liquides, que toute stagnation d'urine est évitée; ce liquide, s'écoulant sur les rebords inclinés du tiroir supérieur, est immédiatement déversé à travers le gril — à une distance notable du cadre de ce dernier — sur l'entonnoir à pente très inclinée, d'où il passe dans le récipient à col étroit pour éviter l'évaporation. Les fèces demeurent à sec : grâce aux rebords inclinés, les crottins roulent et se rassemblent vers le centre du gril où ils restent à l'abri d'une imprégnation par l'urine (1).

La plupart de nos animaux ont séjourné dans le laboratoire dont la température diurne et nocturne était relativement constante. Les chiens, remisés dans la cour, ont été protégés contre le froid. Il importe de réaliser des conditions hygiéniques les plus parfaites possibles quand on a besoin de soumettre les animaux à une claustration un peu prolongée, surtout pour

(1) Les lapins reposant sur un treillis assez fin, il nous est arrivé d'observer quelques effets de decubitus, mais seulement dans certaines expériences où, par suite d'inanition prolongée ou d'hémorragies systématiques, l'animal avait été amené dans un état de cachexie avancée. Nos animaux sains ou thyroïdectomisés n'ont jamais présenté ces accidents.



les chiens et les chats. On connaît, du reste, l'influence du froid extérieur sur les échanges organiques (1).

Tous les matins, à la même heure, les egesta sont récoltés, les fèces pesées et les urines analysées sous le rapport de la quantité, la réaction, la densité, leur teneur en urée (ou en azote), en P_2O_5 et en NaCl. L'animal est pesé et reçoit sa ration.

La période d'observation dure toujours au moins de 7-8 jours et ne cesse que tant qu'on ait reconnu que, l'animal utilisant rapidement sa ration entière et son poids restant constant, l'élimination journalière des excreta, malgré quelques fluctuations, demeure régulière.

Dès lors, les 8 derniers jours d'observation servent à calculer la moyenne des diverses éliminations. Nous avons acquis la conviction qu'une période de 8 jours est, sinon la plus favorable, du moins très suffisante; une période plus courte, de 3-4 jours, comme en adoptent maints expérimentateurs plus pressés que scrupuleux, expose à des erreurs; il devient alors indispensable de pratiquer le cathétérisme ou l'expression de la vessie (2).

Aussitôt après la période d'observation, commence celle de l'expérimentation pendant laquelle les moyennes sont calculées, autant que possible, par périodes de 8 jours.

Nous prenons la densité de l'urine avec un densimètre en ramenant les résultats à la température de 15° C.

Le dosage de l'azote exprimé en urée a été effectué par la méthode à l'hypobromite de soude en nous servant de l'uréomètre à déversement de Depaire; nous avons négligé de faire subir au volume d'azote dégagé les corrections de température de pression barométrique et de tension de vapeur nécessaires pour obtenir des résultats très précis; opérant toujours sensiblement à la même température et ramenant l'urine à analyser sensiblement au même degré de densité, nous avons obtenu des résultats avant tout comparables. De nombreuses analyses comparatives, effectuées à l'aide de la méthode de KJELDAHL, nous ont d'ailleurs rassuré sur le degré d'exactitude de cette méthode rapide et facile.

Pour doser l'azote total, après avoir essayé les modifications apportées

---

(1) Chez le mouton, WEISKE a trouvé qu'après la tondaison l'animal élimine jusqu'à 1 gr en plus d'urée par jour (Hoppe Seyler's Med. chem. Untersuch., Heft. III. S. 418).

(2) C'est avec intention que nous n'avons pas délimité l'excrétion journalière des urines par le cathétérisme ou l'expression de la vessie; cette intervention, très fastidieuse du reste, expose à mettre hors de service des sujets d'expériences; elle est d'ailleurs parfaitement inutile chez les animaux longuement préparés : soumis à un régime fixe, ils urinent et défèquent avec régularité.



à la méthode de KJELDAHL par BOHLAND et PFLÜGER(1) et par ARGUTINSKI(2), nous avons adopté de préférence le procédé suivant très exact et relativement rapide.

Urines : 20 c.c. d'urines additionnés de 20 c.c. d'acide sulfurique pur et d'un cristal de sulfate de cuivre sont soumis à l'ébullition jusqu'à ce qu'on obtienne une liqueur parfaitement claire. On transforme ainsi tout l'azote en sulfate ammonique. Le même procédé nous a servi pour transformer en sulfate de NH_3 l'azote des fèces et des aliments.

Les *fèces* récoltées avec les poils tombés sont pesées à l'état humide, puis soumises à la dessication, après avoir été arrosées d'acide oxalique dilué pour éviter les pertes de NH_3. Pesées à l'état sec, elles passent au moulin. 5 gr. de fèces finement pulvérisées sont soumises à l'ébullition avec 30 c.c. d'acide sulfurique pur, additionné d'acide phosphorique vitreux et d'un cristal de sulfate de Cu. Vers la fin de l'opération (1/2 h. à 1 h.), on ajoute quelques cristaux de permanganate de K.

On agit absolument de la même manière pour le dosage de N dans les carottes et l'avoine.

Quant à la distillation de NH_3, nous avons suivi les préceptes classiques (Voir. NEUBAUER et VOGEL : *Anleit. zur Analyse des Harns.* 9 Aufl. 1890.)

Le P_2O_5 de l'urine a été dosé par le procédé de NEUBAUER(3); nous nous sommes servi d'une solution titrée d'acétate d'urane et, comme indicateur, de la teinture de cochenille préparée suivant les préceptes de LÜCKOW(4).

Le P_2O_5 des fèces a été dosé par le procédé suivant : 5 gr. de fèces sont grillés, puis incinérés en présence d'un mélange de nitrate et de carbonate de K dans un creuset en porcelaine. Le résidu dissous dans l'acide chlorhydrique est neutralisé, puis acidifié par la solution d'acide acétique + acétate de sodium et titré par l'acétate d'urane.

Le dosage des chlorures a été exécuté d'après la méthode de MOHR(5) directement dans l'urine; ce procédé rapide permet une approximation bien suffisante, mais on sait qu'il expose à obtenir, surtout avec l'urine du chien, des résultats trop élevés à cause de leur teneur en acide urique, bases xanthiques, etc. Nous nous sommes mis à l'abri des erreurs en

(1) PFLÜGER u. BOHLAND : Pflüger's Archiv, Bd. 35, S. 454; Bd. 36, S. 103.

(2) P. ARGUTINSKI : Pflüger's Archiv, Bd. 46, S. 33.

(3) C. NEUBAUER : Arch. f. wissenstschaftl. Heilk., Bd. 4, S. 228, 1859; Bd. 5, S. 319, 1860. Cf. NEUBAUER u. VOGEL : *Anleit. zur qualit. u. quant. Anal. des Harns*, 1890, 9e Aufl. Bd. I, S. 450.

(4) LÜCKOW : Journ. f. prakt. Chem., 1884, S. 424.

(5) F. MOHR : *Lehrbuch der Titrirmethode*, 1856, 2, 13 et NEUBAUER u. VOGEL : Loc. cit., S. 436.

faisant usage comparativement de la modification apportée à la méthode par NEUBAUER et SALKOWSKI (1) chaque fois que la teneur des urines en chlorures s'écartait notablement de la normale. Enfin, l'urine a encore été examinée, si pas journellement du moins très fréquemment, au point de vue de la présence éventuelle d'albumine, de sucre et de principes biliaires.

Technique opératoire. La thyroïdectomie totale ou partielle a été faite d'ordinaire antiseptiquement; assez souvent aussi, nous nous sommes contenté de l'asepsie, surtout chez le lapin. Cette opération, très simple pour qui s'est familiarisé avec la position anatomique des glandes thyroïdes et des glandules parathyroïdes, peut se faire très rapidement. Nous avons évité toute narcose soit morphinique soit chloroformique qui aurait pu elle-même influencer les échanges. Dans le même ordre d'idées, nous avons évité avec soin toute hémorragie même minime; il est d'ailleurs facile d'exécuter l'opération sans la moindre goutte de sang. Nous avons rejeté tous les cas dans lesquels nous avions traumatisé le nerf laryngé récurrent, ce qui a pour conséquence la dyspnée et des accidents pulmonaires.

PREMIÈRE PARTIE.

De l'influence de l'éthyroïdation sur les échanges organiques.

Nous entendons par *éthyroïdation* de l'organisme la privation de la totalité *(Athyroïdation)* ou d'une partie du tissu glandulaire thyroïdien *(Hypothyroïdation).*

La question de savoir si un animal éthyroïdé est athyroïdique demeure pour nous à la rigueur incertaine, quelque bien que l'opération ait été faite; l'issue funeste des sujets au milieu des accidents les plus aigus et le résultat négatif d'une nécropsie attentive ne sont pas encore des arguments probants. En effet, d'une part, on sait que les *glandules parathyroïdes,* qui existent normalement chez beaucoup d'espèces animales, peuvent être en nombre variable et occuper une position anatomique très différente — puisqu'on en a rencontré jusqu'au voisinage de la crosse aortique —; d'autre part, s'il est vrai que les portions même minimes de corps thyroïde ou même les glandules peuvent très souvent soit indéfiniment (?) soit pour un temps assez long exercer une suppléance efficace, bien des expérimentateurs ont, comme nous, vu leurs animaux partiellement thyroïdectomisés succomber avec tout le cortége des symptômes de la tétanie. C'est ce que nous avons vu survenir chez des adultes, mais surtout chez des animaux jeunes chez lesquels le rôle antitoxique de la thyroïde semble avoir une importance plus grande que chez l'adulte. Ajoutons à

(1) SALKOWSKI. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 16, 2, S. 397.

cela que la question de la suppléance possible d'autres organes (hypophyse, rate) est encore en suspens (1).

Eu égard à ces incertitudes inhérentes aux complications actuelles du problème, nous aurons à employer à maintes reprises les termes *athyroïdie aiguë* et *athyroïdie chronique* pour désigner plutôt des formes cliniques que des états anatomiques.

A. — EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN.

E. GLEY (2) a démontré le premier, en 1892, que la thyroïdectomie chez le lapin est mortelle aussi bien que chez le chien et qu'elle entraîne à sa suite des accidents très analogues. Tous les expérimentateurs qui avaient pratiqué l'opération avant lui chez cette espèce animale, étaient unanimes à la déclarer inoffensive, comme en général chez tous les herbivores; mais ces auteurs, tels que SCHIFF (3), COLZI (4), UGHETTI et DI MATTEI (5), TIZZONI (6), ROGOWITSCH (7) et d'autres, qui croyaient avoir fait l'ablation totale, ignoraient l'existence des glandules thyroïdiennes déjà décrites, en 1880, par I. SANDSTRÖM (8), sous le nom de « *glandulae parathyreoïdeae* » et dont le travail avait passé inaperçu. GLEY ayant retrouvé ces organes chez le lapin a ramené l'attention sur cette découverte et en a montré toute l'importance. Il a établi que la thyroïdectomie *totale*, c'est-à-dire l'ablation de la glande et des glandules, était rapidement suivie des accidents aigus observés chez les carnivores; l'extirpation isolée de la glande, prétendue thyroïdectomie totale des anciens expérimentateurs, ne serait pas suivie d'accidents non plus que l'ablation isolée des glandules; bien plus, le lapin pourrait se suffire d'une seule glandule.

Les résultats obtenus par E. GLEY ont été confirmés de divers côtés, notamment par C. VERSTRAETEN et O. VANDERLINDEN (9) qui attribuent aux glandules de GLEY un rôle très actif de compensation (10).

---

(1) La chose est encore loin d'être démontrée malgré un nombre assez grand de recherches. Cette suppléance nous semble même tout à fait improbable.

(2) E. GLEY : *Effets de la thyroïdectomie chez le lapin*. Arch. de Physiol. norm. et patholog., 1892, p. 135.

(3) SCHIFF. Revue médicale de la Suisse romande, 15 févr. et 15 août 1884.

(4) COLZI. *Lo Sperimentale*, août 1884.

(5) UGHETTI et DI MATTEI. Archiv per le Sc. mediche, 1885.

(6) TIZZONI : *Thyroïdectomie expérimentale chez le lapin*. Notice préliminaire. Archives ital. de Biolog., 1886. T. VII, p. 198.

(7) ROGOWITSCH. Archives de Physiol. norm. et patholog., 15 nov. 1888.

(8) I. SANDSTRÖM : *Upsala läkareförenings forhandlingar*. 1880, XV ; d'après Schmidt's Jahrbücher, 1880, Bd. 187.

(9) C. VERSTRAETEN et O. VANDERLINDEN. Loc. cit.

(10) Quelques travaux très récents (voir Comptes rendus des séances de la Soc. de



Si, dans leur ensemble, nos recherches corroborent l'idée maîtresse de la thèse de Gley, nous sommes forcé de nous en écarter dans plusieurs points même confirmés.

Ce qui ressort clairement des nombreuses thyroïdectomies que nous avons pratiquées sur le lapin, c'est que, chez cet animal, l'importance du tissu glandulaire thyroïdien est capitale; en effet, non seulement la thyroïdectomie totale, telle qu'il faut la comprendre depuis les travaux de Gley, est fatale à bref délai, mais encore, toute thyroïdectomie particlle, du moment où elle intéresse la totalité des lobes principaux, entraîne la mort après une survie variable. Nous ne reconnaissons aux glandules parathyroïdes qu'un rôle de compensation très relatif et temporaire. Après l'ablation des glandes principales, nous avons vu les glandules devenir le siége d'une hypertrophie massive et numérique (division caryocinétique du noyau des cellules du parenchyme). A cet égard, nous posssédons des préparations microscopiques très démonstratives. Toutefois ce travail ne semble pouvoir aboutir : les glandules gardent leur caractère de tissu embryonnaire et n'acquièrent jamais la structure de la glande adulte. Sans doute, les lapins thyroïdectomisés avec conservation des glandules sont plus volontiers atteints de la forme chronique de l'athyroïdie, mais nous en avons vu périr un trop grand nombre au milieu des accidents aigus, pour que nous adoptions la prétendue fonction parathyroïdienne de Moussu (1). Nous sommes donc d'accord avec Hofmeister (2) qui de ses expériences sur de jeunes lapins conclut que les glandules ne peuvent pas compenser totalement les fonctions perdues par l'extirpation de la glande.

Voici d'ailleurs un tableau indiquant le début des accidents et la survie des lapins opérés avec le genre d'opération subie :

Biol. Séance des 9, 16 et 23 janvier 1897), de Vassale et Generali sur le chien et le chat, de Rouxeau sur le lapin, de E. Gley sur le lapin et le chien, de Moussu sur le chien, le chat et des oiseaux ont conduit ces expérimentateurs à regarder les glandules parathyroïdes comme plus importantes que la glande, au point qu'on commence à soulever la question de savoir si les troubles consécutifs à la thyroïdectomie ne dépendent pas de la suppression des glandules et non de la suppression de la glande. Moussu croit à l'existence de deux fonctions distinctes pour les organes thyroïdiens et parathyroïdiens : l'une thyroïdienne dont la suppression n'amène que des troubles chroniques, l'autre parathyroïdienne dont la suppression provoque des accidents aigus.

(1) Moussu. Comptes rendus des séances de la Soc. de Biologie. Séance du 23 janvier 1894.

(2) Hofmeister : *Zur Physiologie der Schilddrüse*. Fortschritte der Medicin, N° 4, 1892.



Résultats de la thyroïdectomie chez le lapin.

POIDS DE L'ANIMAL (1)	DATE DE L'OPÉRATION	NATURE DE L'OPÉRATION	DÉBUTS DES ACCIDENTS	DATE DE LA MORT	SURVIE
3260 grammes	21 mars 10 h. matin	Thyroïdectomie totale	7 h. après opération	22 mars 9 3/4 h. mat.	23 3/4 h.
2850 »	8 avril 9 h. matin	»	8 h. » »	9 avril 8 1/2 h. matin	23 1/2 h.
3030 »	3 février 2 h. soir	»	5 h. » »	4 février 9 h. matin	19 h.
2720 »	20 janvier 2 h. soir	»	5 h. » »	21 janvier 9 h. soir	31 h.
2130 »	6 mai 6 h. soir	»	21 h. » »	11 mai 11 h. matin	4 jours 17 h.
2300 »	18 avril 12 1/2 h. soir	»	6 1/2 h. » »	30 avril 12 h. matin	47 h.
2250 »	16 octobre 9 h. matin	»	8 h. » »	18 oct. 12 h. matin	51 h.
2620 »	20 sept. 9 h. matin	»	3 h. » »	20 sept. 7 h. soir	10 h.
2540 »	6 octobre 12 h. matin	»	5 h. » »	8 oct. 10 h. matin	46 h.
3080 »	9 novembre 10 h. matin	»	9 h. » »	11 oct. 7 h. soir	56 h.
2380 »	6 décembre 9 h. matin	»	28 h. » »	11 déc. 4 h. soir	5 jours 7 h.
2745 »	10 janv. 11 3/4 h. matin	»	6 h. » »	11 janvier 5 h. soir	29 h.
2250 »	20 novembre 3 h. soir	»	18 h. » »	22 nov. 5 h. soir	50 h.
2490 »	15 novembre 6 h. soir	»	15 h. » »	18 nov. 4 h. soir	2 jours 22 h.
2520 »	15 novembre 3 h. soir	Ablation de la glande seulement.	20 jours » »	11 déc. vers soir	26 jours
2010 »	10 janvier 9 h. matin	»	27 » » »	8 février matin	29 jours
2840 »	22 janvier 7 h. soir	»	14 » » »	5 février midi	14 jours
2730 »	27 janvier 6 h. soir	»	36 » » »	6 mars matin	38 jours
2530 »	31 janvier 9 h. matin	»	25 » » »	21 février matin	49 jours
2660 »	22 mars 10 h. matin	»	28 » » »	28 février soir	37 jours
2340 »	4 mai 9 h. matin	Ablation de la glande + 1 glandule.	20 » » »	28 mai soir	24 jours
2315 »	6 avril 9 h. matin	»	30 » » »	7 mai soir	31 jours
2122 »	10 avril 11 h. matin	»	45 » » »	5 juin soir	57 jours
2290 »	5 mai 9 h. matin	»	17 » » »	4 juin matin	30 jours
2340 »	3 novembre 9 h. matin	»	16 » » »	23 nov. soir	20 jours
2530 »	7 novembre 9 h. matin	Ablation 1 lobe de la glande + 2 glandules	3 » » »	11 nov. soir	4 1/2 jours
2820 »	6 mars 6 h. soir	»	10 » » »	20 mars matin	14 jours
2730 »	10 févr 11 1/2 h. matin	Ablation 1 lobe + 2/3 infér. de l'autre avec conservation des glandules	6 » » »	17 février midi	7 jours
2640 »	7 décembre 9 h. matin	Ablation 1 lobe + 2/3 de l'autre + 1 glandule	8 h. » »	8 déc. 4 1/2 h. soir	29 1/2 h.

(1) Au moment de l'opération.

Il serait superflu d'exposer en détail la série des accidents consécutifs à la thyroïdectomie; ils ont été suffisamment décrits et analysés dans plusieurs mémoires de GLEY (1) et d'autres. On trouvera d'ailleurs, dans la colonne des observations de nos tableaux, les renseignements sur les symptômes observés. Nous aurons cependant à dire un mot de la dysphagie et de l'inanition au paragraphe suivant.

Après la thyroïdectomie *totale*, la survie est remarquablement courte chez le lapin; cette seule circonstance permet de prévoir que l'étude des échanges organiques, dans l'athyroïdie aiguë, rencontre des obstacles divers; en effet, quiconque s'est occupé de recherches de ce genre sait à quelles erreurs expose une expérimentation de courte durée; ces erreurs reconnaissent plusieurs causes :

a) Quelle que parfaite qu'ait été l'adaptation de l'animal au régime, il existe, dans les egesta, des oscillations journalières;

b) L'élimination varie notablement d'après les heures de la journée;

c) L'animal opéré urine et défèque irrégulièrement.

Toutes ces circonstances dont les effets se contrebalancent et s'effacent dans les observations qui portent sur plusieurs jours, peuvent altérer, dans une mesure plus ou moins forte, les résultats concernant l'élimination pendant un petit nombre de jours, voire quelques heures. C'est pourquoi, il n'était pas inutile de multiplier les expériences : un examen comparatif de plusieurs cas s'impose là où la valeur démonstrative d'observations isolées laisse à désirer.

Il est encore un facteur qui vient compliquer le jeu des échanges précisément dans les obervations qui, par leur durée plus longue, sembleraient à l'abri des erreurs provenant des sources sus-indiquées, c'est la dysphagie ou l'inanition. Dans ces cas, on ne peut arriver à discerner ce qui, dans les troubles nutritifs observés, revient à l'opération, qu'en comparant les résultats acquis avex ceux qu'on observe chez les animaux de la même espèce dans l'inanition simple.

Nous passerons d'abord en revue les expériences où l'inanition n'intervient pas.

---

(1) E. GLEY. Loc. cit.

LE MÊME : *Recherches sur la fonction de la glande thyroïde*. Arch. de Physiol. norm. et pathol., 1892, p. 311.

LE MÊME : *Nouvelles recherches sur les effets de la thyroïdectomie chez le lapin*. Ibidem, p. 664, 1892.

LE MÊME : Ibidem, juillet 1893, p. 467.

Expérience N° 1 (1). — Lapin de 3260 gr. Après une longue préparation au régime, élimine en moyenne par jour :

Urine : 132,5 cc. — *Urée* : 2,092 gr. — *Phosphates* : 0,256 gr. — *Chlorures* : 0,286 gr.

Pendant les huit jours d'observation, son poids ne varie guère et les oscillations journalières des excreta sont minimes, d'où l'on peut inférer qu'il se trouve dans un état très voisin de l'équilibre de nutrition.

Au 9e jour de l'observation, il subit la thyroïdectomie *totale* à 10 h. matin après avoir mangé sa ration.

Les accidents aigus surviennent sept heures après l'opération.

Mort le lendemain à 9 3/4 h. matin. Survie, 23 3/4 heures.

Résultat : En comparant l'excrétion même des 25 dernières heures (2) à la moyenne des huit jours d'observation, on voit que :

La	quantité	d'urine	a	diminué	de	30,6 °/o.
»	»	d'urée	»	»	»	33,7 °/o.
»	»	de P_2O_5	»	»	»	61,7 °/o.
»	»	de NaCl	»	augmenté	»	60,8 °/o.

Le rapport $\frac{Az}{P_2O_5}$ de 3,82 monte à 6,61.

Malgré la diminution du volume urinaire, la densité est de deux degrés sous la normale.

Chez ce lapin, comme chez tous ceux qui ont subi la thyroïdectomie totale, l'urine émise pendant les accidents aigus, ***aussi longtemps que l'inanition ne fait pas sentir ses effets,*** est trouble, blanchâtre, donne par le repos un sédiment abondant, floconneux, complètement soluble dans les acides avec effervescence et dégagement de CO_2. Au microscope, ce sédiment se montre formé de fines granulations blanc jaunâtres, agglutinées par une matière visqueuse en cylindres granuleux. Ces cylindres granuleux ne sont pas accompagnés de débris de cellules rénales ni de leucocytes. Les granulations sont formées de carbonates dont l'élimination se trouve considérablement accrue.

Expérience N° 2. — Lapin de 2850 gr. Comme le précédent, longuement adapté au régime et en état d'équilibre de nutrition. Le tableau ne traduit que de légères oscillations journalières pour la période d'observation pendant laquelle il élimine, en moyenne, par jour (3) :

---

(1) Consulter les tableaux à la fin du mémoire.

(2) Il est entendu que les urines sont enlevées tous les jours à 8 h. du matin.

(3) La moyenne des egesta fut en réalité un peu supérieure eu égard à quelques pertes *légères* d'urines dues à ce que ce lapin *mâle* projetait parfois un peu d'urine hors de sa cage.

Urine : 101 c.c. — *Urée :* 1,525 gr. — *Phosphates :* 0,143 gr. — *Chlorures :* 0,235 gr.

Le 9e jour, thyroïdectomie *totale* à 9 h. matin (l'animal n'avait pris que 65 gr. de carottes et 20 gr. d'avoine et ne toucha plus à sa ration après l'opération).

Début des accidents aigus très violents, 8 h. après l'opération.

Mort le lendemain à 8 1/2 matin dans un accès de tétanos. Survie de 23 1/2 heures.

Résultat : (urines de 24 1/2 heures).

Quantité	d'urine a diminué de		6,93 %.
»	d'urée » »	»	22,2 %.
»	de P_2O_5 » »	»	72,0 %.
»	de NaCl » augmenté	»	164,0 %.

La densité a baissé d'un degré.

Rapport $\frac{Az}{P_2O_5}$ de 4,97 monte à 13,83.

Expérience N° 3. — Lapin de 3030 gr. En équilibre après 7 jours de préparation au régime.

La moyenne des huit jours d'observation est :

Urines : 136 c.c. — *Urée :* 1,946 gr. — *Phosphates :* 0,316 gr. — *Chlorures :* 0,262 gr. Thyroïdectomie totale le 9e jour 2 h. soir, la ration étant prise.

Début des accidents aigus, 5 heures après l'opération.

Meurt le lendemain dans un état comateux vers 9 h. matin. Survie 19 heures.

Résultat : (urines de 25 heures).

Quantité	d'urine a diminué de		22,08 %.
»	d'urée » »	»	11,15 %.
»	de P_2O_5 » »	»	45,9 %.
»	de NaCl » augmente	»	47,8 %.

La densité a augmenté d'un degré seulement.

Rapport $\frac{Az}{P_2O_5}$ de 2,87 monte à 4,71.

Expérience N° 4. — Lapin de 2720 gr. Préparé pendant 15 jours, en équilibre.

Moyenne de l'élimination urinaire des 8 jours d'observation :

Urines : 139 c.c. — *Urée :* 1,750 gr. — *Phosphates :* 0,201 gr. — *Chlorures :* 0,268 gr.

Thyroïdectomie totale à 2 h. soir, la ration étant ingérée.



Début des accidents aigus, 5 heures après l'opération.

Meurt le lendemain à 9 h. soir.

Survie : 31 heures.

Dans l'appréciation des changements survenus dans l'élimination, interviennent deux causes d'erreur :

a) L'alimentation, le second jour, est réduite au 1/4 de la ration, l'influence de ce facteur est minime surtout si l'on considère que l'élimination du second jour ne porte que sur les 13 premières heures;

b) L'élimination du second jour n'intéresse que la 1e moitié de la journée; on ne peut rigoureusement pas la comparer à l'élimination de 24 h. — Mais, comme après les repas l'excrétion augmente, ces deux facteurs étant de sens contraire, tendent à se compenser. C'est pourquoi, il est permis, dans l'espèce, de tirer une moyenne pour 24 h. du total des urines de 37 heures.

Résultat :

Quantité	d'urines	a diminué	de	25,2 °/o.
»	d'urée	» »	»	27,9 °/o.
»	de P_2O_5	» »	»	61,7 °/o.
»	de NaCl	» augmenté	»	108,0 °/o.

Rapport $\frac{Az}{P_2O_5}$ de 4,06 monte à 7,66.

Rem. — Si l'on considère que, dans chacune de ces observations, l'opération n'a été pratiquée que plusieurs heures après la récolte des dernières urines et que l'animal pouvait avoir conservé une petite quantité d'urine dans sa vessie, on peut dire que la valeur des diverses données peut être considérée comme minimale.

Ces quatre expériences, dont les résultats, au moins des trois premières, sont aussi rigoureux que possible et dont ceux de la quatrième sont au moins très rapprochés, démontrent que :

La thyroïdectomie totale chez le lapin entraîne rapidement dans l'élimination les modifications suivantes : ***Une diminution notable de la diurèse, de l'urée et spécialement des phosphates et une chlorurie intense.***

Cette proposition qui découle si clairement des faits observés est une loi à laquelle nous n'avons pas trouvé d'exceptions. Elle traduit l'essence même des troubles de la nutrition dans l'athyroïdie en général et contient en germe les rapports du corps thyroïde avec les échanges nutritifs.

Mais, on se demande aussitôt si les modifications enregistrées au cours de ces observations, où la survie est courte, se reproduisent quand la survie est plus longue et, pour se faire une idée plus exacte de l'importance de

ces altérations, il est désirable de savoir si elles se maintiennent et dans quelle mesure.

Il est, en effet, assez naturel de se poser la question de savoir si une partie au moins des effets observés n'est pas attribuable soit au trauma opératoire ou s'ils ne sont pas une conséquence indirecte de la thyroïdectomie totale, directe des accidents aigus.

Hâtons-nous de renverser ces objections possibles :

a) Le traumatisme opératoire est *insignifiant,* et d'ailleurs les lapins ont, entre nos mains, subi des traumatismes autrement graves (ablation unilatérale de la capsule surrénale, ovariotomie), sans manifester de troubles nutritifs immédiatement consécutifs.

b) L'hémorragie a toujours été nulle, pour ainsi dire; d'ailleurs, une hémorragie un peu importante est suivie des effets diamétralement contraires, du moins aussitôt après la perte de sang. V. Jürgensen (1) J. Bauer (2) et nous-mêmes (recherches personnelles).

c) Les accidents aigus seraient plutôt de nature à produire des effets inverses de ceux observés.

Les cas où l'athyroïdie se prolonge, même au milieu des symptômes aigus, ne sont pas rares, mais l'étude des échanges est ici entourée de difficultés. Chez le lapin thyroïdectomisé, comme chez le chien athyroïdique, survient régulièrement, du moins aussitôt qu'éclatent les accidents aigus, une anorexie rebelle : les sujets en expérience se soumettent à une inanition presque toujours absolue; c'est là un signe qui annonce une issue mortelle prochaine; d'autres fois, l'inanition n'est que relative, ce qui dépend de l'acuité des accidents. Il nous semble qu'il faut incriminer ici non tant le manque d'appétit que la difficulté qu'éprouve l'animal à se nourrir à cause des contractions fibrillaires incessantes et de la rigidité des muscles masticateurs. Il y a plutôt dysphagie : l'animal se trouve dans l'impossibilité de mastiquer et de déglutir et les tentatives spontanées d'alimentation étant suivies d'un redoublement des contractures musculaires, l'animal renonce à se nourrir. Bien plus, il semble que les accidents convulsifs et les spasmes n'épargnent pas les organes de la vie végétative. Il est pour nous plus que probable qu'il s'établit des contractions spasmodiques de la musculature du tractus digestif : la défécation cesse et, à l'autopsie, quelle

(1) V. Jürgensen : *Quomodo ureae excretio sanguine exhausto afficiatur.* Dissert. inaug. Kiliae, 1863.

(2) J. Bauer : *Ueber die Zersetzungsvorgängen im Thierkörper unter dem Einfluss von Blutentziehungen.* Zeitschr. f. Biolog., Bd. VIII, S. 567, 1872.



qu'ait été la durée de la survie, et malgré l'inanition, on trouve l'estomac rempli d'aliments non digérés et les matières fécales stagnant dans l'intestin; elles y subissent des fermentations anormales qui rendent compte de l'odeur spéciale de putréfaction qu'on perçoit à l'autopsie de ces animaux, même aussitôt après la mort; cette même odeur est perceptible du vivant de l'animal dans l'air qu'il expire. De plus, nous avons très fréquemment rencontré à l'examen nécropsique, dans les parois stomacales, de petits foyers hémorragiques disséminés en assez grand nombre sous la muqueuse et sous la séreuse.

Ajoutez à cela le tonisme qui s'empare fréquemment des muscles abdominaux.

Ce spasme de l'appareil digestif ne va jamais, comme chez le chien, jusqu'à produire le vomissement; on sait, d'ailleurs, que le lapin ne vomit jamais (1).

Non seulement l'alimentation est entravée, mais la digestion est troublée et même suspendue; mais ces troubles digestifs ne sont qu'un effet secondaire de la thyroïdectomie. Nous ne pouvons admettre que la glande thyroïde joue un rôle capital dans la digestion des aliments, ou qu'elle fournit un principe essentiel à la digestion des aliments comme l'ont gratuitement avancé C. VERSTRAETEN et O. VANDERLINDEN (2). Les troubles digestifs n'apparaissent qu'avec les accidents aigus convulsifs, ils font défaut dans l'athyroïdie chronique.

Ainsi nous verrons aux modifications nutritives qui surviennent dans l'économie, du fait de la privation de la sécrétion interne du corps thyroïde, s'ajouter des troubles imputables à l'inanition absolue ou relative et l'on conçoit que ceux-ci peuvent masquer ceux-là.

Nous ne pouvons donc continuer notre étude qu'après avoir préalablement établi l'évolution des échanges organiques pendant l'inanition simple absolue ou relative.

Dans cet ordre d'idées, nous avons institué des expériences de contrôle sur deux lapins que nous avons soumis à l'inanition simple (3).

---

(1) Pas même sous l'influence de l'apomorphine.

(2) C. VERSTRAETEN et O. VANDERLINDEN. Loc. cit., p. 69.

(3) A l'époque où nous avons élaboré cette partie de notre travail, il n'existait dans la science sur la désassimilation pendant l'inanition chez le lapin que quelques données éparses de FRERICHS, BISCHOFF et RUBNER. Ce n'est que récemment que la question a été étudiée systématiquement par J. F. HEYMANS : *Recherches expérimentales sur l'inanition chez le lapin*. Arch. de Pharmacodyn., Vol. II, 1896, p. 315.



La durée de la survie varie : l'un de nos lapins mourut après huit jours d'abstinence, le second, après ce laps de temps, ne présentait pas encore de symptômes d'épuisement.

Si l'on compare les données des tableaux N° 5 et N° 6 qui donnent la marche de l'élimination de ces deux expériences, on est frappé de la similitude, à la différence que, chez le premier, l'évolution est plus précipitée que chez le second.

Etudions, dans l'*expérience N° 5,* le mouvement de la désassimilation depuis le moment où l'animal est privé de nourriture jusqu'à la mort.

a) *Le volume urinaire* décroît brusquement dès le premier jour d'inanition et cet abaissement se maintient jusqu'au 4e jour; à partir de là, la courbe se redresse jusqu'à la mort.

b) *La réaction de l'urine* devient *acide* dès le 3e jour et nous avons remarqué que cette acidité augmentait jusqu'à la mort.

c) *L'excrétion de l'urée,* après une chute pendant les deux premiers jours, subit rapidement une forte hausse continue et progressive; ainsi, dès le 2e jour, elle dépasse la moyenne de 56,6 % et, le 7e jour, elle dépasse 3,69 fois cette valeur; ce fastigium est suivi, le jour de la mort, d'une chute correspondant à la phase d'épuisement de l'animal.

d) *L'élimination de* P_2O_5 présente des variations qui reproduisent dans l'ensemble celles de l'urée; elles sont de même sens mais non proportionnelles; ainsi, pendant la période ascensionnelle, le rapport de $\frac{Az}{P_2O^5}$ augmente.

e) *Les chlorures* diminuent d'abord progressivement, en suivant la réduction du volume urinaire, pour se relever pendant les derniers jours avec la diurèse.

f) *La densité* croît dans une forte mesure : l'urine devient claire et sirupeuse.

g) *Le poids de l'animal* diminue d'abord lentement puis plus rapidement.

La 2e expérience (N° 6) d'inanition n'a pas été poussée jusqu'à la mort : elle s'arrête aux approches des symptômes d'épuisement. Elle reproduit en quelque sorte la première phase de l'expérience précédente étendue sur un laps de temps plus long; la marche est analogue, mais les variations sont moins accusées, ce qui tient probablement à ce que, chez cet animal, la désassimilation était moins active (voyez les jours d'observation) ou qu'il avait à sa disposition plus de réserves.

Conclusions : Chez le lapin, l'inanition détermine, après une diminution faible et très courte, une accélération considérable de la désassimilation de

l'albumine : l'animal devient rapidement surtout carnivore. A ce point de vue, nos expériences cadrent parfaitement avec les résultats obtenus par J. F. HEYMANS (1).

L'inanition simple, telle que nous la déterminons, se borne à suspendre, à un moment donné, l'ingestion de la ration alimentaire; on sait combien la digestion est lente chez les herbivores. Il s'ensuit que, malgré l'abstinence, l'absorption continue encore pendant un temps variable en diminuant jusqu'à zéro; ainsi s'explique la chute initiale de la désassimilation : l'animal utilise d'abord les aliments qu'il peut encore absorber ainsi que ses réserves emmagasinées; mais, pour couvrir ses dépenses, il se voit rapidement forcé de puiser dans sa propre chair une quantité de plus en plus grande de matériaux de combustion : il devient albuminivore.

Chez le lapin éthyroïdé, l'inanition est plus sévère : à l'abstinence s'ajoute l'arrêt de la digestion, partant et à la plus forte raison celle de l'absorption. Nous pouvons donc légitimement supposer que, dans l'espèce, les effets de l'inanition doivent s'exercer d'une façon plus rapide et plus intense.

A la lumière de ces connaissances, analysons les résultats obtenus dans les cas où la thyroïdectomie totale se complique d'inanition.

Choisissons aussitôt un exemple frappant dans lequel l'inanition soit suffisamment prolongée pour que son intervention ne soit pas douteuse, mais susceptible d'une certaine évaluation.

Expérience N° 7. — Lapin de 2130 gr. Après une quinzaine de jours de préparation au régime, il élimine pendant une période de 7 jours d'observation, en moyenne, par jour :

Urine : 102,3 cc. — *Urée* : 0,909 gr. — *Phosphates* : 0,213 gr. — *Chlorures* : 0,226 gr.

Subit la thyroïdectomie *totale* le 8e jour d'observation à 6 h. soir après ration prise. Le jour suivant, il refuse tout aliment jusqu'à la mort.

Les accidents aigus font explosion le lendemain de l'opération vers 3 h. du soir : les symptômes d'excitation durent jusqu'au 3e jour de survie, diminuent de là pour faire place à une paralysie envahissante; ensuite survient un état comateux au milieu duquel l'animal succombe.

Survie : 4 jours 17 heures.

Au point de vue de l'élimination, l'animal semble plutôt devoir être comparé au lapin de l'*expérience N° 5 :* leur poids est sensiblement égal et le mouvement de la désassimilation, considéré pendant la période d'obser-

(1) J. F. HEYMANS. Loc. cit.

vation, présente, chez l'un et l'autre, une activité sensiblement équivalente; nous pouvons donc considérer le lapin de l'expérience N° 5 comme *témoin*.

Rappelons qu'ici les conditions sont telles que très probablement l'inanition tend à exercer des effets plus rapides et plus intenses : l'autopsie nous a montré que la digestion a été suspendue, sinon aussitôt après l'opération, du moins dès le début des accidents aigus; ce qui tend à le prouver encore, c'est que la réaction de l'urine devient acide dès le premier jour d'inanition.

L'influence de l'inanition étant connue, dégageons dans ce cas l'effet produit par la thyroïdectomie.

Si nous comparons les moyennes des cinq premiers jours d'expérience avec celle des jours d'observation, nous obtenons :

La	quantité	d'urine	a	diminué de	53,5 °/o.
»	»	d'urée	»	augmenté »	19,15 °/o.
»	»	de P_2O_5	»	diminué »	34,8 °/o.
»	»	de NaCl	»	» »	2,66 °/o.

Nous en concluons que la privation de la thyroïde a eu pour effet :

a) de mettre un frein à la dénutrition de l'albumine que l'inanition tendait à accélérer;

b) de ralentir l'excrétion des phosphates;

c) d'empêcher la rétention des chlorures malgré la réduction du volume urinaire;

d) tandis qu'elle n'a pas sensiblement augmenté la réduction de la diurèse; il semble donc qu'en présence de la réduction déjà si importante produite par l'inanition, l'effet de la thyroïdectomie ne trouve plus lieu ni moyen de s'établir.

Expérience N° 8. — Lapin de 2300 gr. Après cinq jours du régime ordinaire, observé pendant deux périodes de 8 jours consécutives. Le poids est constant et la moyenne de la première période de 8 jours est assez rapprochée de celle de la seconde pour qu'on puisse admettre l'équilibre de nutrition. Les moyennes de l'élimination urinaire sont pour cette 2e période :

Urines : 149 cc. — *Urée :* 1,630 gr. — *Phosphates :* 0,296 gr. — *Chlorures :* 0,230 gr.

Le 17e jour d'observation, thyroïdectomie totale à 12 1/2 h., après ration prise.

Les accidents aigus débutent 6 1/2 heures après. Les jours suivants, l'animal se soumet à l'inanition et l'excitation du début fait place à la paralysie. Mort le 3e jour à 12 h. matin.

Survie : 47 heures.



L'autopsie nous a montré que la digestion des aliments avait été arrêtée dès le début et que les parois stomacales présentaient des foyers hémorrhagiques nombreux.

Dès le premier jour d'inanition, l'urine devient acide.

Résultat : La moyenne pour 24 h., tirée du total des urines de 52 heures, traduit :

Pour le volume urinaire	une	diminution	de	2,1 °/o.
» l'urée	»	»	»	1,6 °/o.
» le P_2O_5	»	»	»	39,9 °/o.
» le NaCl	»	»	»	19,2 °/o.

Au point de vue de l'activité des échanges à l'état normal, l'animal peut être rapproché du lapin de l'*expérience N° 6*. Or, ici, dès le premier jour d'inanition, la réaction de l'urine devient acide, indiquant que, dès ce moment, l'animal puise dans sa propre chair les éléments de combustion. Si donc l'inanition avait été, dans l'expérience présente, le seul facteur en jeu, nous aurions eu d'emblée pour l'azote et les phosphates une courbe rapidement ascendante, tandis que les chlorures auraient diminué avec la diurèse. — On voit que nous obtenons des résultats diamétralement contraires. Le volume urinaire a été peu influencé : pour s'expliquer cela, on peut remarquer que dans l'inanition la diurèse se relève toujours aux approches de la mort.

Athyroïdie aiguë dans la thyroïdectomie partielle.

Il arrive quelquefois que dans la thyroïdectomie partielle, même celle dans laquelle on respecte une partie de la glande, les accidents aigus éclatent avec autant de violence que dans la thyroïdectomie totale. Nous avons observé à plusieurs reprises cette forme d'athyroïdie. Dans un cas, nous avons étudié la désassimilation. Nous le rangeons à la suite des deux dernières expériences.

Expérience N° 9. — Lapin de 2250 gr. Soumis au régime 18 jours avant l'observation.

Moyenne des 8 jours d'observation :

Urines : 144 cc. — *Urée* : 1,005 gr. — *Phosphates* : 0,302 gr. — *Chlorures* : 0,317 gr.

Au 9e jour d'observation, on lui enlève le lobe droit de la glande, les 2/3 infér. du lobe gauche et les deux glandules; il lui reste 1/3 supérieur du lobe gauche + une glandule surnuméraire. Cette opération pratiquée à 9 h. matin, avant qu'on eut donné la ration, fut suivie d'anorexie; 8 heures après éclatèrent des accidents aigus bien caractérisés : contraction fibrillaires des muscles, raideur, convulsions cloniques et toniques.

Mort le lendemain à 4 1/2 h. soir. — Survie : 31 1/2 heures.

Résultat: La moyenne par 24 heures, tirée du total des urines de 32 1/2 h. et comparée à celle des jours d'observation, traduit :

Pour le volume urinaire	une diminution	de	40 °/o.
» l'urée	» »	»	14,1 °/o.
» le P_2O_5	» »	»	49,0 °/o.
» le NaCl	» augmentation	»	57,2 °/o.

L'urine devient acide dès le second jour témoignant des prompts effets de l'inanition; l'autopsie montre une stagnation des aliments non digérés dans le tractus intestinal.

Les mêmes arguments que nous avons fait valoir dans l'analyse des expériences précédentes sont valables ici et l'on voit, une fois de plus, malgré l'inanition, les effets constants de l'athyroïdie aiguë.

Ainsi, chez le lapin, l'athyroïdie aiguë s'accompagne toujours :

a) D'un arrêt de la désassimilation de l'N, pouvant contrebalancer la désintégration rapide et intense de la molécule albuminoïde que tend à produire l'inanition;

b) D'une rétention excessive des phosphates;

c) D'une chlorurie intense;

d) D'une réduction notable de la diurèse pour autant que celle-ci ne se trouve pas déjà réduite par l'inanition.

B. — Expériences sur le chien.

L'étude des échanges nutritifs que nous venons de faire chez le lapin dans l'athyroïdie aiguë, présente un ensemble de faits assez concordants pour permettre de tirer des conclusions formelles. Plusieurs motifs nous ont cependant engagé à poursuivre des recherches parallèles sur le chien. Dans leur ensemble, les résultats acquis, chez cette espèce animale, reproduisent assez bien ceux que nous venons d'exposer concernant le lapin; dans ces conditions, il pourrait paraître superflu de les publier; néanmoins nous croyons qu'il sera intéressant de relater quelques expériences types, car :

a) Il n'est pas inutile de montrer la très grande analogie des effets produits sur la nutrition par l'extirpation de la thyroïde, chez deux espèces animales dont le régime nutritif normal est très différent et chez lesquelles l'organe en question a été considéré pendant longtemps comme ayant une importance très inégale;

b) Le petit nombre de recherches entreprises par quelques auteurs ont précisément porté sur le chien et ont abouti à des résultats contradictoires



(voir exposé historique); de ce chef, nous serions déjà autorisé à reprendre l'étude à nouveaux frais; nous le sommes d'autant plus que nous croyons être à même d'expliquer les divergences de nos devanciers;

c) Enfin, ce complément d'étude nous permettra de consolider la base de nos conclusions et d'en mieux préciser la portée.

Thyroïdectomie totale et thyroïdectomie partielle avec accidents aigus.

La durée de la survie après thyroïdectomie totale chez le chien, est très variable; elle est dans tous les cas, très généralement, beaucoup plus longue chez le chien adulte que chez le lapin adulte.

Le tableau suivant, indique chez une série de chiens soigneusement observés à cet égard, la date de l'opération, le début des accidents et la date de la mort.

Les chiffres de ce tableau concordent avec les résultats obtenus par la plupart des expérimentateurs.

POIDS DE L'ANIMAL	DATE DE L'OPÉRATION	NATURE DE L'OPÉRATION	DÉBUT DES ACCIDENTS	DATE DE LA MORT	SURVIE
7550 gr.	16 nov. 3 1/2 h.	Thyr. tot.	23 nov. 9 h. matin	4 déc. 5 h. soir	18 jours 1 1/2 h.
3520 »	22 nov. 6 h. soir	»	23 nov. matin	25 nov. 3 h. soir	2 jours 21 h.
6300 »	16 oct. 4 1/2 h. soir	»	17 oct. 10 h. matin	19 oct. 6 h. soir	2 jours 1 1/2 h.
5200 »	9 oct. 12 1/2 h. soir	»	10 oct. 6 h. soir	14 oct. 6 h. soir	5 jours 5 1/2 h.
3900 »	22 nov. 3 h. soir	»	23 nov. 9 h. matin	26 nov. 4 h. soir	4 jours 1 h.
9400 »	18 janv. 12 h. matin	»	20 janv. 10 h. matin	2 février matin	15 jours
2430 »	16 mars 12 1/2 h.	»	19 mars matin	26 mars matin	10 jours
4220 »	2 mai 12 h. matin	»	3 mai matin	10 mai 10 h. matin	9 jours 22 h.
6830 »	10 avril 6 h. soir	»	11 avril midi	21 avril 3 h. soir	10 jours 21 h.
8200 »	6 avril 9 h. matin	»	8 avril matin	22 avril 10 h. matin	16 jours 1 h.

Cette survie relativement longue serait un élément très favorable à l'étude de la nutrition dans l'athyroïde aiguë, n'était que le chien éthyroïdé devient, comme le lapin, la proie d'accidents dont quelques uns viennent singulièrement compliquer la marche régulière de cette étude.

Il n'entre pas dans le cadre de notre travail d'exposer la série des symptômes morbides que présentent les animaux opérés; nous nous bornerons à traiter de ceux qui présentent, au point de vue où nous nous sommes placé, une importance capitale; tels sont: la dysphagie, l'anorexie, les troubles digestifs et les lésions trophiques.

Ces accidents fâcheux ont déjà été signalés par la plupart des auteurs

qui, depuis les premières et mémorables expériences de SCHIFF (1), ont expérimenté sur le chien ; ils ont, en outre, été notés en détail par E. GLEY dans un mémoire plein d'intérêt (2). Ce que nous avons dit pour le lapin, nous permettra d'être bref.

Dysphagie, anorexie. — L'animal éthyroïdé s'alimente irrégulièrement ou se soumet d'emblée à l'inanition ; très souvent, on voit clairement que l'appétit ne fait pas défaut, mais qu'il y a dysphagie ; les tentatives d'alimentation aggravent ou provoquent le tonisme des muscles masticateurs.

D'ailleurs, on remarque bientôt de l'intolérance stomacale : les aliments ingérés ou introduits à l'aide de la sonde œsophagienne sont souvent rejetés en partie ou en totalité par le vomissement. D'autres faits encore permettent de supposer que la musculature du tractus intestinal participe aux accidents convulsifs toniques ou cloniques des muscles de la vie de relation : la digestion et la progression des aliments sont entravées : les selles se suppriment, les aliments stagnent dans l'estomac et l'intestin et y subissent des fermentations anormales. Lorsque l'animal parvient encore à se nourrir, les aliments s'accumulent en grande partie dans l'estomac et le dilatent (3).

Parmi les troubles trophiques, l'un des plus fréquents est la kératite interstitielle qui a été, chez le chien, l'objet d'une étude détaillée par E. GLEY et ROCHON-DUVIGNEAU. Elle se transforme assez rapidement en conjonctivite purulente malgré les soins antiseptiques ; à l'inanition s'ajoute un certain degré d'infection.

Ce sont ces complexités qui rendent compte des divergences dans les résultats obtenus par les auteurs ; elles permettent de prévoir que les expériences sont loin de présenter une marche régulière et que toutes ont besoin d'être analysées et convenablement interprétées.

Nous choisissons, parmi nos observations, celles qui nous semblent

---

(1) SCHIFF : *Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber.* Wurzburg, 1859. — Id. : Revue médicale de la Suisse romande. 15 févr. et 15 août 1894.

(2) E. GLEY : *Contribution à l'étude des effets de la thyroïdectomie chez le chien.* Arch. de Phys. norm. et path., 1892, p. 81.

(3) Le fait est surtout remarquable chez la chèvre dans l'athyroïdie chronique. Nous avons enlevé le corps thyroïde à quatre chèvres (thyroïdect. totale ?) qui survécurent plusieurs mois à l'opération ; toutes prirent un apparent embonpoint, qui n'était que le résultat d'une dilatation de l'estomac ; notamment, chez l'une qui survécut un peu plus de cinq mois, l'estomac bourré d'aliments formait à l'autopsie une masse véritablement énorme dont le poids était même supérieur à celui du reste du corps. La même observation a été faite par E. GLEY.



représenter le mieux les diverses modalités qu'on peut rencontrer et qui permettent une analyse quelque peu rigoureuse.

Expérience N° 10. — Chien de 9 kilogr. Après 20 jours d'adaptation à un régime composé de pain noir (300 gr.), lait (250 gr.) + eau ad libitum, observé pendant huit jours, son poids ne varie guère et l'élimination urinaire très régulière comporte en moyenne par jour :

Urines : 428,7 cc. — *Urée* : 5,708 gr. — *Phosphates* : 1,435 gr. — *Chlorures* : 1,622 gr.

Le 9e jour de l'observation, à 12 1/2 h., on pratique une thyroïdectomie partielle : ablation du lobe gauche en totalité et des 2/3 inférieurs du lobe droit.

Le lendemain, l'animal prend sa ration avec appétit et ne manifeste d'autre symptôme qu'un peu de tristesse.

Le surlendemain, au moment où on vient l'observer, l'animal est pris d'un accès tétanique foudroyant, à 7 1/2 h. matin.

C'est un exemple d'athyroïdie aiguë après thyroïdectomie partielle; l'autopsie nous a expliqué d'une façon très satisfaisante ce cas spécial : les tissus, dans le voisinage du champ opératoire, sont le siège d'une infiltration séreuse et le reste du lobe droit de la glande thyroïde, *anémié*, participe à l'infiltration. Il est probable que la mort rapide et subite de ce chien est due à ce que le reste du lobe droit épargné, aura été, à un moment donné, mis hors d'état de fonctionner, à la suite de l'infiltration et par la compression exercée sur lui par l'œdème qui a envahi progressivement les tissus du voisinage : l'animal quoique partiellement éthyroïdé est devenu *athyroïdique*.

Survie : 44 heures.

Résultat : La moyenne par 24 h. tiré du total des 47 dernières heures montre que :

Le volume urinaire	a diminué	de	15,65 °/o.
L'urée	»	»	10,92 °/o.
Le P_2O_5	»	»	42,0 °/o,
Le NaCl	» augmenté	»	42,64 °/o.

Rapport $\frac{Az}{P_2O_5}$ de 1,85 monte à 2,85.

L'alimentation ayant été régulière et les accidents aigus n'étant survenus qu'au dernier moment, l'expérience est exempte de complications.

Le tableau montre que les effets produits, déjà sensibles le premier jour, s'accusent encore le second.

Afin d'exclure le facteur inanition ou alimentation irrégulière qui

venait compliquer presque toutes nos expériences, nous avons essayé dans deux cas l'alimentation artificielle; nous relatons celui où cette intervention a été relativement bien tolérée.

Expérience N° 11. — Chien de 2430 gr. préparé pendant cinq jours à la ration suivante :

100 gr. lait.
30 gr. sucre.
1 œuf de poule + 1 gr. NaCl.

La teneur de la ration en NaCl était d'environ 1,25 gr.

Dès le jour de l'opération, on supprima le 1 gr. de NaCl de la ration.

Pendant la période d'observation qui dura 7 jours, l'élimination urinaire, très régulière, était, en moyenne, par jour :

Urines : 98,6 cc. — *Urée* : 2,250 gr. — *Phosphates* : 0,299 gr. — *Chlorures* : 1,247 gr.

Subit la thyroïdectomie totale le 8e jour, à 12 1/2 h. matin, après avoir pris sa ration. Dès le lendemain, l'animal, en proie aux accident aigus, refuse tout aliment et on lui introduit sa ration à l'aide de la sonde œsophagienne.

Le 5e jour d'expérimentation commence à s'établir une intolérance stomacale et, les jours suivants, l'animal rejette tout aliment. Il meurt, le 10e jour, dans un état de cachexie.

Survie : 10 jours 4 h. environ.

La moyenne des six premiers jours d'expérience, comparée à celle des 7 jours d'observation, donne le résultat suivant :

Le volume urinaire a diminué de				52,1 °/o.
L'urée	»	»	»	11,5 °/o.
Le P_2O_5	»	»	»	56,3 °/o.
Le NaCl	»	»	»	70,6 °/o.

Rapport $\frac{Az}{P_2O_5}$ de 3,51 monte à 5,92.

Si nous considérons l'élimination journalière, nous voyons, en ce qui concerne l'urée, que la diminution, très accusée les premiers jours, tend à se relever du moment où l'alimentation commence à devenir insuffisante, tandis que les phosphates restent toujours considérablement sous la normale.

Nous avons supprimé le 1 gr. de NaCl dans la ration, pendant la période d'expérimentation, pour nous renseigner sur la source de la chlorurie dans la thyroïdectomie totale. Le chlore provient-il des aliments, des matériaux de circulation ou des tissus?



La ration journalière, pendant la période d'observation, renfermait environ 1,25 gr. NaCl; l'animal, pendant cette période, éliminant en moyenne par jour 1,247 gr. NaCl, était donc en parfait état d'équilibre de NaCl.

Pendant la période d'expérimentation, la quantité de NaCl ingérée journellement avec la ration n'était plus que d'environ 0,25 gr. Or, nous observons, pendant les premiers jours après l'opération, une chlorurie relativement élevée.

Nous pouvons donc affirmer que l'animal désassimilait du NaCl dans une forte mesure. La thyroïdectomie tend donc à appauvrir l'organisme en Cl., mais cet effet se limite bientôt et une compensation intervient.

Dans la plupart des expériences dans lesquelles l'athyroïdie se complique d'inanition, chez le chien, nous avons vu l'élimination de l'urée augmenter dans de fortes proportions. Ces résultats ne sont qu'en apparente contradiction avec les faits observés jusqu'ici.

En effet, tous les chiens sur lesquels nous avons porté nos recherches étaient soumis préalablement à une ration composée de pain noir et de lait + eau ad libitum, ration pauvre en albumine. Sous l'influence de ce régime, ils éliminent relativement peu d'urée et couvrent leurs dépenses en comburant surtout des hydrates de C et de la graisse.

Il n'est pas étonnant de voir les chiens maigres, soumis à l'abstinence, après ce régime, augmenter d'abord leur désassimilation azotée; on sait, en effet, par les expériences de VOIT(1) et celles de HOFFMAN(2), que, pendant l'inanition, la disparition de la graisse coïncide toujours avec une recrudescence de la destruction de l'albumine.

C. VERSTRAETEN et O. VANDERLINDEN, expérimentant dans les mêmes conditions que nous, ont vu deux chiens soumis à l'inanition augmenter rapidement leur désassimilation de N.

Nous avons obtenu le même résultat chez un chien pauvre en graisse de 5600 gr.

Expérience N° 12. — Ce chien, après une adaptation assez longue (18 jours) au régime spécial, élimine pendant la période d'observation (7 jours) :

Urine : 196 cc. — *Urée* : 3,792 gr. — *Phosphates* : 0,878 gr. — *Chlorures* : 1,248 gr.

Le tableau permet de voir que l'excrétion de l'urée s'élève rapidement,

(1) VOIT. Zeitschr. f. Biolog., Bd. II, S. 307.

(2) FR. HOFFMAN. Ibid., Bd. VIII, S. 163.

pour atteindre, au 5e jour d'inanition, le double du taux moyen et se maintenir assez longtemps à ce niveau élevé.

L'excrétion des phosphates suit cette marche ascendante, mais dans une mesure plus restreinte, tandis que les chlorures diminuent fortement et progressivement.

Comparons maintenant à ce témoin, le chien de l'*expérience N° 13,* chien de 9400 gr. D'un poids presque double du précédent, il éliminait, pendant la période d'observation, après 8 jours d'adaptation au régime spécial, relativement moins d'urée, de P_2O_5 et à peu près la même quantité proportionnelle de chlorures, soit :

Urines : 419 c.c. — *Urée* : 6,430 gr. — *Phosphates* : 1,535 gr. — *Chlorures* : 2,349 gr.

Complètement éthyroïdé le 9e jour, après qu'il eut mangé sa ration, il fut atteint d'accidents aigus le 3e jour.

Pendant la première période, l'inanition fut relative, absolue pendant la seconde, pendant laquelle il fut atteint de lésions trophiques (kératite).

L'élimination de l'urée, après une forte chute les deux premiers jours, s'élève brusquement : l'animal en inanition augmente ses dépenses d'albumine.

On peut reconnaître, pendant les deux premiers jours, une influence manifeste de la thyroïdectomie, mais l'augmentation consécutive de l'urée ne se prête à aucune analyse exacte, l'inanition n'étant pas absolue et l'animal étant atteint de conjonctivite purulente. D'ailleurs les modifications qu'entraîne la privation d'aliments après un régime relativement pauvre, sont encore trop peu étudiées.

Mais la comparaison des deux expériences N° 12 et N° 13 prouve du moins que l'augmentation éventuelle de la désassimilation azotée dans l'athyroïdie qui se complique d'inanition ne permet pas d'attribuer cette désassimilation plus forte à l'opération, ni de méconnaître à la thyroïdectomie toute influence sur la nutrition; tout ce qu'on peut dire, c'est que l'inanition masque complètement l'action spéciale de la thyroïdectomie.

Si dans ces deux expériences, l'on compare l'élimination respective de P_2O_5, on voit, à toute évidence, que la thyroïdectomie intervient encore pour restreindre cette excrétion.

Quant aux chlorures, on peut se convaincre qu'ils diminuent dans une mesure beaucoup moins forte chez le chien N° 13 que chez son témoin N° 12; il est évident qu'il y a ici chlorurie relative.

Conclusion. — On peut reconnaître chez le chien, dans l'athyroïdie



aiguë, les mêmes modifications nutritives que nous avons observées chez le lapin placé dans les mêmes conditions.

On voit combien l'étude des échanges est compliquée dans l'athyroïdie aiguë chez le chien. Il n'est pas étonnant que les auteurs, expérimentant sur une échelle plus étroite et peu attentifs aux divers facteurs qui entrent en jeu, aient abouti à des conclusions variables.

Bilan des échanges organiques dans l'athyroïdie aiguë.

Comparer les ingesta aux excreta pour acquérir des renseignements plus précis sur l'assimilation ou sur la désassimilation serait très désirable; mais il est inutile de l'essayer dans l'athyroïdie aiguë. Toutes nos tentatives ont échoué et nos résultats sont absolument dénués de signification.

Le principal obstacle aux recherches de ce genre, dans l'espèce, sont les troubles digestifs; même en recourant à l'alimentation artificielle, on ne peut réussir : la défécation se suspend ou devient si irrégulière que loin de pouvoir songer à une délimitation des fèces on ne peut acquérir aucun renseignement précis sur l'utilisation des aliments ingérés.

On s'expose malgré tout à obtenir des résultats si peu rassurants qu'il vaut mieux rejeter tout en bloc que de les prendre pour l'expression de la réalité : *Melius est sistere gradum quam progredi per tenebras.*

Les échanges nutritifs dans la thyroïdectomie partielle.

Un grand intérêt s'attache à l'étude de cette question à laquelle personne, à ma connaissance, n'a encore touché.

Il n'était pas certain, à priori, que l'extirpation partielle du corps thyroïde entraînerait des modifications nutritives; au contraire, la plupart des expérimentateurs qui ont étudié les fonctions thyroïdiennes sont unanimes à avancer qu'une portion même minime de thyroïde suffit à compenser l'activité de la glande entière, et en effet, la thyroïdectomie partielle est non seulement compatible avec la vie, mais garantit l'animal contre les accidents morbides sinon définitivement, du moins pour un temps quelquefois si long que, si l'observation n'est pas suffisamment prolongée, on peut croire cette opération absolument inoffensive.

L'étude qui va suivre montrera qu'il ne faut attribuer à la thyroïdectomie partielle qu'une innocuité très relative : l'examen des échanges prouve que la thyroïdectomie partielle entraîne, à part l'intensité, les mêmes modifications nutritives que la thyroïdectomie totale.

Cette étude, déjà si intéressante par elle-même, offrira encore cet avantage de confirmer singulièrement les conclusions tirées de l'examen de

la nutrition dans l'athyroïdie aiguë; en effet, ici les expériences sont à la fois plus faciles, plus simples et plus démonstratives : nous verrons disparaître, du moins en grande partie, plusieurs des facteurs qui viennent compliquer la marche des expériences dans la thyroïdectomie totale.

Enfin, nous pourrons encore nous renseigner sur la question de savoir si une activité compensatrice du tissu glandulaire thyroïdien épargné peut intervenir et dans quelle mesure cette compensation est possible.

Expériences sur le lapin.

La thyroïdectomie partielle, chez le lapin, peut être faite de diverses manières. Chez cet animal, outre les deux lobes principaux de forme ovalaire, très allongés et très aplatis, étroitement appliqués sur les cartilages thyroïde et cricoïde et sur les premiers anneaux de la trachée, presque toujours réunis sur la ligne médiane par un isthme excessivement mince et aplati, il existe de chaque côté une ou plusieurs glandules parathyroïdes de forme ovalaire allongée, du volume d'un grain de riz. Nous les avons toujours facilement trouvées le long de la carotide, cachées par le muscle sternothyroïdien à une hauteur variant de 1—2 ctm. au dessus du bord inférieur des lobes principaux et quelquefois au niveau même de ces lobes.

Ces glandules présentent des anomalies fréquentes : nous les avons vu manquer d'un côté et, dans un cas, nous en avons rencontré trois : deux à droite, réunies par un tractus conjonctif et une à gauche. Il est probable qu'il peut en exister un plus grand nombre.

La structure de ces glandules est embryonnaire.

Evidemment, un grand nombre de combinaisons sont possibles dans l'extirpation partielle. Le tableau de la p. 104 indique celles que nous avons réalisées.

On voit que la thyroïdectomie partielle est fatale du moment où elle supprime la totalité des lobes principaux; nous avons même vu éclater tous les accidents aigus chez des sujets auxquels nous avions laissé une partie de la glande. Nous avons aussi vu parfois l'animal opéré de la glande être pris d'accidents aigus passagers puis les symptômes s'amender et se résoudre pour prendre la forme chronique de l'athyroïdie. Si la conservation des glandules permet une survie assez longue, elle ne peut suppléer intégralement les fonctions perdues par l'ablation de la glande : une observation prolongée des animaux opérés le démontre. Si le nombre des expériences n'est peut être pas assez grand pour établir ces règles *ne varietur*, l'étude de la nutrition ne fera que confirmer nos vues.

Quelles sont les conséquences de l'extirpation de la glande, l'une des glandules ou ces deux organes étant conservés?

Nous avons étudié à cet égard la nutrition chez deux lapins dont le premier fut opéré de la glande seulement et dont l'autre ne conserva que la glandule droite. Les résultats obtenus sont enregistrés respectivement dans les tableaux Nos 14 et 15.

Remarque générale. — Après l'opération, la santé des deux sujets d'expérience reste assez longtemps inaltérée en apparence; du moins on ne peut constater aucun symptôme morbide et leur appétit est conservé. Après quelques semaines, un peu plus tôt chez le premier que chez le second, s'ouvre une seconde période pendant laquelle on voit évoluer, d'une marche lente, mais progressive, tous les symptômes de l'athyroïdie chronique : tristesse, apathie, anorexie, lésions trophiques, cachexie strumiprive. Cette dernière période comprend deux stades : un premier, dans lequel, malgré la tristesse, l'apathie et la diminution de l'appétence, l'alimentation demeure normale; le deuxième, pendant lequel l'alimentation devient insuffisante ou nulle; c'est alors qu'entrent en scène la cachexie, la parésie des membres qui se transforme en paralysie; l'animal s'épuise, se refroidit et succombe.

La première période est seule exempte de complications; dans la seconde, nous voyons, dans l'athyroïdie chronique, intervenir les mêmes facteurs qui compliquent régulièrement l'athyroïdie aiguë : l'alimentation subnormale ou l'inanition absolue.

Expérience No 14. — Lapin de 2500 gr. Après cinq jours de préparation au régime, il fut observé pendant trois semaines. Le tableau No 14 donne les totaux et les moyennes de l'excrétion urinaire pendant ces trois périodes de 8 jours ainsi que l'élimination journalière des 8 derniers jours d'observation. Si l'on compare les moyennes de ces trois semaines d'observation, on voit que l'écart est minime; de plus, l'excrétion journalière de la dernière semaine est remarquablement régulière. Le 25e jour, on enlève au lapin la glande seulement.

Examinons d'abord la marche générale de la désassimilation, en comparant à la normale les moyennes des diverses périodes successives de 8 jours.

A) *Diurèse.* Moyenne de la dernière période de 8 jours d'observation : 133 c.c.

Pendant la	1e	période de 8 jours	après	l'opération	diminution	de	14,29 %.
»	2e	»	»	»	»	»	21,80 %.
»	3e	»	»	»	»	»	3,01 %.

Pendant la 4e période de 8 jours après l'operation augmentation de 2,26 %.
» 5e » » » » diminution de 5,26 %.
» 6e » » » » » 33,1 %.

Ainsi, on constate pendant les deux premières semaines après l'opération une diminution notable et croissante du volume urinaire; la 3e semaine, la diurèse tend à se relever pour dépasser légèrement la normale vers la 4e semaine; pendant la dernière quinzaine de survie, la diurèse s'abaisse derechef, d'abord lentement, puis très rapidement, ce qui coïncide avec le stade d'inanition absolue.

La réaction de l'urine demeure alcaline aussi longtemps que se maintient l'alimentation et ne devient franchement acide qu'à la période d'inanition absolue.

Excrétion de l'urée. Moyenne de la dernière période de 8 jours d'observation : 1,764 gr.

Pendant la 1e période de 8 jours après l'opération diminution de 27,58 %.
» 2e » » » » » 26,75 %.
» 3e » » » » » 12,98 %.
» 4e » » » » » 36,66 %.
» 5e » » » » » 45,46 %.
» 6e » » » » augmentation de 6,86 %.

L'excrétion de l'urée fléchit notablement et demeure constamment inférieure à la normale jusqu'au moment précis où l'animal se soumet à l'abstinence complète. Notons dès maintenant que cette diminution de l'urée suit une marche caractéristique : la descente de la courbe est d'abord raide, après il y a une réascension progressive et entre cette montée et l'ascension finale il y a une nouvelle descente.

Excrétion de P_2O_5. Moyenne normale (3e semaine d'observation) : 0,277 gr.

Pendant la 1e période de 8 jours après l'opération diminution de 13,7 %.
» 2e » » » » » 37,6 %.
» 3e » » » » » 33,9 %.
» 4e » » » » » 45,8 %.
» 5e » » » » » 46,2 %.
» 6e » » » » » 38,6 %.

L'excrétion des phosphates, comme celle de l'urée, diminue, mais dans une mesure beaucoup plus forte et d'une manière plus progressive; on remarque également une tendance à la réascension vers la 3e semaine, correspondant à celle de l'urée, mais beaucoup plus faiblement accusée; enfin, elle tend également à se relever légèrement pendant l'inanition finale,

Rapport de $\frac{Az}{P_2O_5}$:

1e	période de 8 jours		d'observation	= 3,01.
2e	»	»	»	= 2,88.
3e	»	»	»	= 2,87.
1e	»	»	après l'opération	= 2,49.
2e	»	»	»	= 3,49.
3e	»	»	»	= 3,91.
4e	»	»	»	= 3,39.
5e	»	»	»	= 2,87.
6e	»	»	»	= 5,17.

Ce rapport remarquablement constant pendant les jours d'observation fléchit d'abord légèrement puis augmente progressivement et s'accroît encore plus pendant la période d'inanition. L'augmentation après la thyroïdectomie partielle n'atteint pas la valeur qu'on observe dans la thyroïdectomie totale, d'où l'on voit que la rétention de P_2O_5 dans l'athyroïdie chronique n'est pas si intense que dans l'athyroïdie aiguë, mais qu'elle va croissant.

Excrétion des chlorures. Il est facile de voir que l'élimination diminue d'abord notablement, présente ensuite deux hausses, l'une correspondant à celle de la diurèse (4e semaine), l'autre coïncidant avec les troubles de l'alimentation.

Il n'est pas sans intérêt de faire remarquer que si l'élimination de NaCl diminue pendant la 1e semaine après l'opération, elle est considérablement accrue aussitôt après l'opération (2 premiers jours), mais cette chlorurie passagère est rapidement suivie d'une rétention compensatrice.

Le poids de l'animal augmente progressivement surtout au début, plus lentement ensuite, mais il subit des pertes notables dans la période finale.

Remarque générale. — La diminution de l'élimination des divers principes de l'urine n'est pas attribuable à la seule réduction de la diurèse; en d'autres termes, il ne peut s'agir d'une stagnation des principes de la désassimilation dans les humeurs et les tissus, mais bien d'un ralentissement réel des combustions de l'albumine (urée) et en partie aussi d'une rétention active (phosphates); en effet, malgré la réduction de la diurèse, la densité de l'urine s'abaisse; ainsi les fixa sont diminués dans une mesure plus forte que l'eau (voir colonne des °/₀₀ de nos tableaux).

Pour les mêmes motifs, nous considérons que les réascensions de l'eau et des fixa, phénomènes qui se produisent vers la 3e semaine, correspondent à un retour de l'activité des échanges que nous interprèterons plus loin.

L'expérience suivante confirme la première; une brève analyse est nécessaire pour servir plus tard de base à nos interprétations.

Expérience N° 15. — Lapin de 2120 gr. Observé pendant deux semaines et en équilibre subit, le 17e jour de l'observation, l'extirpation des deux lobes principaux et de la glandule gauche. Survie, 47 jours.

Diurèse. Moyenne de la dernière période d'observation : 128,2 c.c.

Pendant la	1e	période de	8 jours	après	l'opération,	diminution de	22,17 °/o.
»	2e	»	»	»	»	»	9,52 °/o.
»	3e	»	»	»	»	»	18,8 °/o.
»	4e	»	»	»	»	augmentation de	37,4 °/o.
»	5e	»	»	»	»	diminution de	7,18 °/o.
»	6e	»	»	»	»	»	23,77 °/o.
»	7e	»	»	»	»	»	59,51 °/o.

Le volume urinaire diminue d'abord brusquement, se rélève pour dépasser la normale vers la 3e semaine, retombe ensuite, d'abord lentement, puis rapidement avec la réduction de l'alimentation.

Réaction. Demeure alcaline jusque vers la fin où elle devient acide (inanition relative).

Excrétion de l'urée. Moyenne de la dernière période d'observation : 1,179 gr.

Pendant la	1e	période de	8 jours	après	l'opération,	diminution de	18,6 °/o.
»	2e	»	»	»	»	»	15,3 °/o.
»	3e	»	»	»	»	»	12,12 °/o.
»	4e	»	»	»	»	augmentation de	7,38 °/o.
»	5e	»	»	»	»	»	21,4 °/o.
»	6e	»	»	»	»	»	24,87 °/o.
»	7e	»	»	»	»	»	39,1 °/o.

Après une chute brusque, l'urée se relève progressivement pour dépasser la normale vers la 4e semaine et cette ascension se continue jusqu'à la fin.

On remarque donc que le relèvement est plus tardif et qu'entre cette ascension et la période finale il n'y a pas de rechute.

Excrétion des phosphates. Moyenne normale : 0,275.

Pendant la	1e	période de	8 jours	après	l'opération,	diminution de	44,7 °/o.
»	2e	»	»	»	»	»	43,2 °/o.
»	3e	»	»	»	»	»	42,6 °/o.
»	4e	»	»	»	»	»	20,58 °/o.
»	5e	»	»	»	»	»	13,72 °/o.
»	6e	»	»	»	»	»	11,2 °/o.
»	7e	»	»	»	»	»	12,2 °/o.

Chute brusque suivie d'une réascension légère et progressive, mais s'accentuant encore dans la période finale.

Rapport de $\frac{Az}{P_2O_5}$:

1e	période	de 8 jours	d'observation		= 2,21.
2e	»	»	»		= 2,02.
1e	»	»	après l'opération		= 2,94.
2e	»	»	»	»	= 2,98.
3e	»	»	»	»	= 3,08.
4e	»	»	»	»	= 2,71.
5e	»	»	»	»	= 2,81.
6e	»	»	»	»	= 2,82.
7e	»	»	»	»	= 3,19.

Dans l'ensemble, même marche que dans l'expérience précédente; nous pouvons donc en tirer les mêmes conséquences.

Excrétion des chlorures. Les chlorures diminuent d'abord fortement et parallèlement à la diurèse, se relèvent avec celle-ci jusqu'aux troubles de l'alimentation.

Ce qui caractérise surtout cette observation, c'est que la désassimilation subit un ralentissement plus long, que la compensation est plus tardive, moins efficace et est rapidement suivie de la période des troubles de compensation.

Ainsi, dans la thyroïdectomie partielle, le ralentissement des échanges ne persiste pas : après quelque temps une compensation intervient, traduisant ses effets d'autant plus rapidement que la quantité de tissu glandulaire thyroïdien épargné est plus considérable, mais cette compensation elle-même est éphémère et ne parvient pas à rétablir le jeu normal des mutations nutritives.

Nous entrevoyons donc ici nettement le rôle du tissu thyroïdien épargné; à ce point de vue, l'expérience suivante est remarquable; elle répond à la question : Quelles sont les modifications nutritives dans la thyroïdectomie partielle successive aboutissant à la thyroïdectomie totale?

Expérience No 16. Lapin de 2750 gr. longuement adapté au régime et dont l'élimination est remarquablement régulière. Subit successivement :

a) L'ablation des deux glandules parathyroïdes (17e jour d'observation).
b) » du lobe thyroïdien droit (10 j. après) (26e » »).
c) » 2/3 inférieurs du lobe gauche (36e » »).
d) » du 1/3 supérieur » » (48e » »).

Cette expérience est surtout intéressante au point de vue de sa marche; elle montre que :

1° La désassimilation après chaque thyroïdectomie partielle éprouve un ralentissement proportionnel à la *quantité de tissu glandulaire excisé*.

Ce mouvement se traduit déjà sensiblement après l'extirpation des glandules, preuve que ces organes ont sur les échanges la même action que la glande.

2° Après chaque chute de l'excrétion, il y a un retour à la normale; cette réascension est d'autant plus rapide qu'est plus considérable la *quantité de tissu glandulaire épargné*.

La réascension qui tend à se produire après la chute déterminée par l'extirpation finale et totale n'est que l'expression de la dénutrition qui survient par suite d'un commencement d'inanition relative.

Expérience sur le chien.

Nous avons vu combien l'étude des échanges est difficile dans l'athyroïdie aiguë chez le chien. Elle est simple et très démonstrative après la thyroïdectomie partielle.

Expérience N° 17. — Chien de 7700 gr. Soumis à la ration pendant 11 jours avant l'observation. Observé pendant 8 jours, il élimine en moyenne par jour :

Urine : 270,5 c.c. — *Urée* : 5,164 gr. — *Phosphates* : 1,603. gr. — *Chlorures* : 2,543 gr.

Le 9e jour de l'observation, il subit l'ablation du lobe gauche. La plaie guérit rapidement et l'animal ne présente aucun symptôme morbide. Etudions la marche de l'excrétion pendant les trois périodes successives de 8 jours qui suivent l'opération :

Diurèse. Moyenne de l'excrétion journalière pendant la période d'observation : 270,5 c.c.

1e période de 8 jours après l'opération, diminution de 22,75 %.
2e » » » » » 10,52 %.
3e » » » » augmentation de 50,0 %.

Chute brusque se relevant bientôt pour arriver progressivement à dépasser la moyenne.

Si nous étudions l'élimination journalière, nous voyons que la compensation est à son fastigium vers le milieu de la dernière période.

Excrétion de l'urée. Moyenne normale : 5,164 gr.

Pendant la 1e période de 8 jours après l'opération, diminution de 14,2 %.
» 2e » » » » » 8,23 %.
» 3e » » » » augmentation de 23,22 %.



Après une forte diminution, l'excrétion se relève et dépasse finalement la normale.

Excrétion des phosphates. Moyenne de la période d'observation : 1,603 gr.

Pendant la	1e	période de 8 jours	d'observation,	diminution	de		23,78 °/o.
»	2e	»	»	»	»	»	24,8 °/o.
»	3e	»	»	»	»	»	7,30 °/o.

Diminution proportionnellement plus forte que celle de l'urée. On remarque aussi bientôt une tendance à la réascension, mais ce mouvement est plus tardif et n'aboutit pas à faire hausser l'excrétion jusqu'à la normale.

L'excrétion des chlorures baisse d'emblée avec la diurèse, se relève avec celle-ci et dans la même mesure.

L'animal subit ensuite la thyroïdectomie du 1/3 inférieur du lobe droit et l'on voit derechef évoluer un nouveau ralentissement de la désassimilation, reproduisant le premier dans tous ses détails. Malheureusement, l'observation ne put être continuée : probablement par un mécanisme analogue à celui que nous avons développé à propos de l'expérience N° 10, ce chien fut atteint d'une forme assez rapidement fatale de cachexie strumiprive; à l'autopsie, le reste du tissu glandulaire thyroïdien épargné semblait avoir subi plutôt une atrophie.

Conclusion : Chez le chien, la thyroïdectomie partielle entraîne, comme chez le lapin, un ralentissement des échanges; ce ralentissement dure peu et peut être suivi d'une accélération compensatrice.

Les thyroïdectomies successives sont toujours suivies du même effet et il semble très probable que l'intensité de l'action est proportionnelle à la quantité de tissu excisé.

Expérience sur le chat.

On sait que, chez le chat, l'athyroïdie chronique est la règle après la thyroïdectomie totale(?), si l'on peut appeler ainsi l'extirpation des deux lobes du corps thyroïde. Je ne sache pas qu'on ait signalé des glandules aberrantes chez cette espèce. Le chat serait donc un animal tout indiqué pour étudier la *marche* de la désassimilation après la thyroïdectomie totale, pendant une longue période exempte de complications provenant de l'alimentation irrégulière ou de l'inanition, s'il ne présentait l'inconvénient de supporter mal une claustration prolongée; d'un autre côté, il se prête mal aussi à la séparation des urines et des fèces semi-liquides.

Malgré ces inconvénients, nous avons entrepris une expérience de ce genre qui a parfaitement réussi.

Expérience N° 18. — Chat de 2300 gr. préparé pendant 10 jours à la ration suivante : pain noir 100 gr.
lait 175 gr.

Pendant les 8 jours d'observation, il élimine en moyenne :

Urine : 110 c.c. — *Urée* : 2,766 gr. — *Phosphates* : 0,207 gr. — *Chlorures* : 0,837 gr.

Subit le 9e jour l'extirpation des deux lobes de la glande thyroïde.

Diurèse. Moyenne normale : 110 c.c.

1e période	de 8 jours	après	l'opération,	diminution	de	18,3 %.
2e	»	»	»	»	»	23,8 %.
3e	»	»	»	»	»	21,6 %.

Urée. Moyenne normale : 2,766 gr.

1e période	de 8 jours	après	l'opération,	diminution	de	22,8 %.
2e	»	»	»	»	»	25,3 %.
3e	»	»	»	»	»	29,1 %.

Phosphates. Moyenne normale : 0,207 gr.

1e période	de 8 jours	après	l'opération,	diminution	de	42,28 %.
2e	»	»	»	»	»	51,30 %.
3e	»	»	»	»	»	53,4 %.

Chlorures. Moyenne normale : 0,837 gr.

1e période	de 8 jours	après	l'opération,	diminution	de	8,12 %.
2e	»	»	»	»	»	0,0 %.
3e	»	»	»	»	»	4.42 %.

Nous voyons, en définitive, que les échanges subissent un ralentissement qui va progressant ; or, si nous considérons que nous avons cessé l'expérience vers le moment où commençaient à apparaître des signes de cachexie strumiprive et que l'animal a succombé bientôt après, nous pouvons dire que dans la thyroïdectomie totale, du moins chez le chat, le ralentissement des échanges se continue jusqu'à la mort sans qu'on voie survenir aucune compensation.

Notre expérience reproduit parfaitement celle de C. Verstraeten et O. Vanderlinden chez le chat, dont ils dosèrent l'azote urinaire jusqu'à la mort ; l'analyse que nous en avons donnée dans notre aperçu bibliographique permet de la comparer à la nôtre.

Bilan des échanges azotés dans la thyroïdectomie partielle.

Nous avons fait cette étude dans le but de voir si la diminution de l'excrétion de l'urée dans l'athyroïdie correspond bien à une épargne d'albumine. Par la même occasion nous désirions acquérir quelques

renseignements sur l'utilisation des aliments. Nous avons analysé dans l'expérience qui va suivre le phosphore de l'urine et des fèces pour savoir si la réduction des phosphates de l'urine est due à une rétention de ces sels dans l'organisme ou si ce dernier n'élimine pas ces principes par l'intestin.

Expérience N° 22. — Lapin de 2790 gr. Recevant tous les jours, avec sa ration composée de 200 gr. car. + 50 gr. av. = *1,3025 gr. N* (moyenne tirée de 5 analyses de l'avoine et de 6 analyses des carottes).

Il élimine pendant les 8 jours d'observation en moyenne par jour : 1,1589 gr. N, et assimile par conséquent par jour 0,1436 gr. N.

Opéré de la glande et de la glandule droite le 9e jour.

Pendant la 1e période de 7 jours après l'opération, il élimine par jour en moyenne 1,0021 N et assimile par jour 0,3004 N.

Pendant la période suivante de 6 jours, il élimine par jour 1,0506 gr. N et assimile donc encore par jour 0,2519 gr. N.

On voit donc qu'il y a gain d'azote.

La quantité d'azote éliminée en moyenne par jour par les fèces est :

Pendant la période d'observation	de 0,3157 gr.
» » 1e période (de 7 jours) après la thyroïdectomie	» 0,3392 gr.
» » 2e » (de 6 jours) » »	» 0,2721 gr.

On voit donc que l'épargne d'albumine provient presque exclusivement de la diminution de l'azote des urines la quantité de N éliminée avec les fèces restant assez constante.

La moyenne de P_2O_5 éliminé par jour, par les fèces, pendant l'observation est de 0,157 gr.

Après l'opération, elle est de 0,158 gr. pendant la 1e période; de 0,153 gr. pendant la 2e période.

Il n'y a donc pas d'augmentation de l'élimination de P_2O_5 par l'intestin, mais le P_2O_5 est retenu dans l'organisme.

DEUXIÈME PARTIE.

De l'influence de l'hyperthyroïdation sur les échanges organiques.

Nous entendons par *hyperthyroïdation* de l'organisme l'introduction dans le torrent circulatoire d'un excès des principes qui constituent la sécrétion normale du corps thyroïde.

Cette saturation thyroïdienne peut être réalisée de diverses manières :

a) par une suractivité du corps thyroïde qui se rencontre pathologiquement dans la *maladie de Basedow;*

b) par l'injection souscutanée ou intravasculaire de suc thyroïdien, ou par l'ingestion de tissu glandulaire, soit frais, soit desséché.



Nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner jusqu'ici les échanges dans le goître exophtalmique; nous nous proposons d'entreprendre un jour cette étude qu'on peut prévoir intéressante. D'ailleurs quelques travaux existent déjà sur ce sujet. MAGNUS-LEVY (1) a trouvé une accélération des échanges respiratoires.

Nous avons employé l'extrait glycériné de glandes thyroïdes de mouton et les tablettes de thyroïde de la firme Chaix et Remy.

La *thyroïdine* ou l'extrait glycériné de glande thyroïde injecté chez des lapins n'a jamais produit une accélération des échanges, bien plus, nous possédons maintes expériences dans lesquelles la désassimilation tendait plutôt à se ralentir sous l'influence de doses même fortes de thyroïdine.

Il ne faut pas perdre de vue que les extraits glycérinés d'organes peuvent ne présenter assez souvent qu'une valeur minime; d'un autre côté, cette méthode d'hyperthyroïdation présente l'inconvénient d'introduire en même temps dans l'organisme de la glycérine et du suc thyroïdien.

Si l'on étudie l'influence de l'injection souscutanée de glycérine, on voit que des doses même minimes de glycérine diluée au 1/4 (2—3 c.c.) peuvent déterminer une diminution de l'excrétion de l'urée, une diminution correspondante des phosphates et une diminution légère, mais constante de la diurèse; les chlorures semblent être beaucoup moins influencés.

Cette action de la glycérine sur les échanges explique d'après nous les divergences dans les résultats obtenus par les auteurs qui ont fait usage de thyroïdine. Nous croyons que si l'action accélératrice de la thyroïdine sur les échanges peut se manifester dans le myxoedème, il n'est pas étonnant que, sur l'organisme normal, elle produise des résultats variables (2), étant formée d'un mélange de deux substances à action contraire.

L'ingestion de tablettes de thyroïde nous a, par contre, donné des résultats remarquables. Nous exposerons brièvement les effets produits chez l'homme et chez le lapin.

EXPÉRIENCE CHEZ L'HOMME (3).

Expérience N° 19. — Jeune homme pesant 63,9 kgr. Soumis à un régime régulier au point de vue de l'heure des repas et de la quantité d'aliments et de boissons. L'élimination observée pendant deux semaines successives est régulière.

(1) A. MAGNUS-LEVY : Loc. cit.

(2) Voir l'exposé bibliographique des expériences faites par A. DENNIG.

(3) Cette expérience fut faite sur nous-même.

Moyenne des 8 derniers jours d'observation :

Urines : 1402 c.c. — *Urée* : 25,718 gr. — *Phosphates* : 2,499 gr. — *Chlorures* : 14,353 gr.

Le 17e jour, ingestion de 10 tablettes, et jours suivants ingestion de doses régulièrement croissantes jusqu'au 22e jour d'observation où le traitement fut brusquement suspendu.

Résultat :

La diurèse, dès le 2e jour, s'élève considérablement pour dépasser la norme de 43,8 %, le 5e jour du traitement. Arrivée à ce faîte, elle décroît d'abord lentement, malgré la continuation du traitement, puis brusquement avec la suspension de l'ingestion de tablettes.

L'excrétion de l'urée et des phosphates suit parallèlement la même marche que la diurèse, mais l'augmentation persiste encore quelque temps après la cessation du traitement.

L'élimination des chlorures augmente et diminue parallèlement à la diurèse.

La température du corps, prise le soir sous l'aisselle, s'éleva très légèrement pendant le traitement.

EXPÉRIENCE SUR LE LAPIN.

Tandis que l'ingestion de glandes thyroïdes fraîches exerce sur la nutrition une influence manifeste (du moins chez le chien (1)), le tissu glandulaire thyroïdien déshydraté par l'alcool absolu et desséché ensuite s'est toujours montré sans action; c'est ce que nous avons voulu montrer dans l'expérience N° 20, dans laquelle nous voyons un lapin de 2100 gr. ingérer des doses de 60—75 ctgr. de poudre de glande thyroïde déshydratée par l'alcool sans traduire le moindre effet dans son élimination.

Il est donc probable que le principe actif du corps thyroïde a été soit décomposé, soit dissous par l'alcool absolu. Les tablettes de thyroïde, au contraire, exercent sur le lapin normal une action fortement accélératrice des échanges.

Expérience N° 21. — Lapin de 2540 gr., après une période de 8 jours d'observation, est soumis à l'ingestion de doses croissantes de tablettes.

Résultat :

La *diurèse* augmente immédiatement et progressivement avec la dose

(1) Nous ne publions pas cette expérience, démonstrative cependant; nous nous contenterons dans cette deuxième partie de notre travail que nous condensons le plus possible — nous avons dit plus haut le motif — de relater les expériences sur l'homme et sur le lapin.



ingérée, tombe immédiatement sous la normale après la cessation du traitement et se maintient à ce niveau pendant quelques jours pour revenir lentement à la normale.

L'excrétion de l'urée croît rapidement pour dépasser la normale, dès le 3e jour, de 35.2 %. Après la suspension du traitement elle baisse brusquement, tout en se maintenant encore pendant quelques jours à un niveau supérieur à la normale.

Les phosphates suivent parallèlement l'augmentation de l'urée, mais l'élimination décroît plus lentement après le traitement.

Quant aux chlorures ils suivent la marche de la diurèse.

Nous concluons de ces deux expériences que l'hyperthyroïdation de l'organisme normal produit sur la désassimilation les effets diamétralement opposés à ceux que nous avons observés dans l'hypothyroïdation, à savoir :

a) Une augmentation de la diurèse ;

b) Une accélération de la désassimilation de l'urée, des phosphates et des chlorures.

TROISIÈME PARTIE.

Conclusions.

Récapitulons maintenant l'ensemble des résultats obtenus et cherchons à en pénétrer la signification; nous considérerons parallèlement les effets de l'hypothyroïdation et de l'hyperthyroïdation et de ce rapprochement, cherchons à dégager le rôle normal de la sécrétion interne du corps thyroïde sur les échanges nutritifs.

A) *Diurèse.* 1) *Hypothyroïdation.* — L'extirpation partielle ou totale de la thyroïde exerce toujours une action antidiurétique énergique et prolongée. L'étude de l'intensité, de la durée et de la marche de cette rétention aqueuse ne peut d'ordinaire se faire avec rigueur que dans la thyroïdectomie partielle, et seulement pendant la période d'alimentation régulière; on sait que dans la thyroïdectomie totale cette action devient obscure; toutefois, il est possible de tirer parti même d'expériences aussi compliquées en recourant à l'alimentation artificielle ou en procédant par comparaison.

L'intensité de l'action antidiurétique est proportionnelle à la quantité de tissu thyroïdien excisé; elle présente son minimum dans l'extirpation isolée des glandules et son maximum dans la thyroïdectomie totale, où elle peut aller jusqu'à réduire le volume urinaire de moitié.

Pour établir cette relation, il nous suffira de mettre sous les yeux du lecteur quelques données tirées de nos tableaux.



Dans l'expérience N° 11 (thyroïdectomie totale), si nous prenons la moyenne des 4 premiers jours, pendant lesquels l'alimentation artificielle chez le chien ne fut pas entravée, nous trouvons que la diurèse a diminué de 49,3 %.

Dans l'expérience N° 17 l'extirpation du lobe thyroïdien g. chez le chien, entraîne pendant la 1e semaine après l'opération (période d'effet maximal) une diminution de 22,59 %.

Chez ce même chien l'extirpation subséquente de la moitié du lobe droit restant, par conséquent la privation des 3/4 du tissu thyroïdien est suivie d'une réduction de la diurèse de 42,2 %.

Donc, chez le chien, nous assistons à la progression suivante :

Extirpation de	1/2	du tissu	thyroïdien	produit	dimin.	de	la	diurèse	de	22,59 %.
»	des 3/4	»	»	»	»	»	»	»	»	42,2 %.
»	de la totalité	»	»	»	»	»	»	»	»	49,3 %.

Lapin. La même relation se présente dans la plupart des expériences qui concernent cette espèce animale. Il est difficile d'obtenir rigoureusement la valeur de la diminution de la diurèse dans la thyroïdectomie totale.

Dans la thyroïdectomie partielle, si nous nous contentons de considérer les effets produits pendant la première semaine après l'opération (période d'effet maximal), nous obtenons :

Extirpation de 2 lobes thyr. + 1 glandule	produit	diminution	de	22,6 %.	(Expér. 15.)
» » » » »	»	»	»	14,2 %.	(Expér. 14.)
» » 2 glandules	»	»	»	4,8 %.	(Expér. 16.)

Chat. L'extirpation des deux lobes thyroïdiens (thyroïdectomie totale) produit une réduction de la diurèse variant de 18,1 à 23,6 %.

Il résulte de ces chiffres que l'intensité de l'effet antidiurétique dans la thyroïdectomie est plus prononcée chez le chien que chez le lapin et le chat.

La *marche* de la diurèse dans l'athyroïdie est intéressante à poursuivre.

Dans la thyroïdectomie totale, la diurèse, du moins à en juger par l'expérience chez le chat, la seule qui permette une observation un peu prolongée, la diurèse demeure définitivement réduite; mais les expériences sur le chien tendent plutôt à montrer que la diurèse, après avoir atteint rapidement un imum, cherche à se relever dans une certaine mesure.

Dans la thyroïdectomie partielle, l'effet antidiurétique est éphémère; à peine entré en scène, il tend à s'affaiblir progressivement et même à être compensé.

Etudions cette réascension du volume urinaire. Il est facile de voir, surtout dans les expériences où nous avons pratiqué des thyroïdectomies partielles successives (Expérience N° 16 et Expérience N° 17), que la

rapidité avec laquelle la diurèse se relève est inversement proportionnelle à la quantité de tissu thyroïdien excisé et directement proportionnelle à la quantité de tissu épargné.

Cherchons à nous rendre compte de cette marche caractéristique de la diurèse dans l'hypothyroïdation.

Deux facteurs tendent à affaiblir progressivement l'effet antidiurétique de la thyroïdectomie, ce sont :

a) L'accumulation de l'eau de rétention (thyr. tot. et thyr. part.);

b) L'effet vicariant dû à l'*hypertrophie compensatrice* du tissu thyroïdien épargné (thyroïdectomie partielle).

A l'état normal l'organisme se débarrasse promptement de l'eau superflue (H. Nasse (1) et Leichtenstern (2)). L'organisme possède d'ailleurs un mécanisme régulateur fort bien mis en lumière par les expériences de Dastre et Loyes (3), grâce auquel l'eau injectée dans le torrent circulatoire est éliminée à même par divers émonctoires.

Dans toute thyroïdectomie, ce mécanisme régulateur entre en lutte avec l'action antidiurétique et ce, avec une énergie croissante, en raison directe de la quantité d'eau accumulée, si bien que, à supposer même que l'effet de l'hypothyroïdation ne s'épuise pas (thyroïdectomie totale), l'excrétion de l'eau urinaire subit quand même une marche ascendante. Une comparaison fera comprendre toute notre pensée : la sécrétion normale de l'eau urinaire d'un animal pouvant être comparée à un courant d'eau, la thyroïdectomie peut être assimilée à un obstacle qui détermine momentanément une diminution du débit en aval tandis qu'en amont le niveau s'élève; finalement le débordement s'établit.

Aussi voyons-nous dans la thyroïdectomie totale, chez le chien, la diurèse, après une chute brusque et profonde se relever insensiblement jusqu'à un certain niveau; en réalité, il semble que l'action antidiurétique ne s'épuise pas et que la tendance au relèvement de l'excrétion de l'eau soit due au seul débordement.

Dans la thyroïdectomie partielle, non seulement la diurèse remonte à son niveau, grâce au débordement, mais encore l'effet de l'hypothyroïdation s'épuise. Ici intervient le second facteur : l'activité vicariante du tissu thyroïdien épargné. L'hypertrophie du tissu thyroïdien épargné est un fait

---

(1) H. Nasse : *Ueber den Einfluss der Nahrung auf das Blut.* Marburg, 1850.

(2) O. Leichtenstern : *Unters. ueber den Hämoglobingehalt des Blutes, S. 49.* Leipzig, 1878.

(3) Dastre et Loyes : Arch. de physiol. norm. et patholog. 1895.

constaté par nombre d'expérimentateurs; l'étude microscopique que nous en avons faite a confirmé pleinement ces observations. On comprend qu'à mesure que cette hypertrophie se développe elle annihile progressivement l'effet de la thyroïdectomie. Si la diurèse non seulement retourne dès lors à sa valeur normale, mais la dépasse même notablement, on s'explique ce phénomène parce que le tissu thyroïdien hyperthrophié agit avec d'autant plus d'efficacité que l'organisme a emmagasiné plus d'eau.

2) *Hyperthyroïdation.* — Nous avons vu que l'ingestion de tablettes de thyroïde détermine toujours une diurèse énergique mais de courte durée; on peut donc affirmer que la glande thyroïde renferme une substance diurétique.

L'étude de l'intensité et de la marche de la diurèse nous feront connaître la nature de l'action de cette substance.

L'intensité de la diurèse est proportionnelle à la quantité ingérée; ainsi, nous voyons dans l'expérience N° 21 :

Chez le lapin, l'ingestion de	3	tablettes	augmente	la	diurèse	de	7,76 °/o.
	5	»	»	»	»	»	36,2 °/o.
	10	»	»	»	»	»	84,48 °/o.
	10	»	»	»	»	»	146,5 °/o.

Chez l'homme, l'ingestion successive de	10	tabl.	augm.	diurèse	de	2,92 °/o.
	15	»	»	»	»	9,7 °/o.
	20	»	»	»	»	23,39 °/o.
	30	»	»	»	»	36,66 °/o.
	35	»	»	»	»	43,72 °/o.
	40	»	»	»	»	23,18 °/o.

L'examen comparatif des doses ingérées et du °/o de la hausse de la diurèse semble indiquer une certaine accumulation des doses, surtout pour les doses élevées.

D'un autre côté, on voit clairement qu'au bout d'un certain temps l'effet finit par s'épuiser : malgré l'ingestion de doses croissantes, la diurèse finit par diminuer comme dans l'expérience sur l'homme sain.

Dans tous les cas, l'effet cesse brusquement avec la suppression du traitement; l'excrétion urinaire tombe alors au dessous de la moyenne et se maintient sous ce niveau pendant un temps d'autant plus long que la déshydratation de l'organisme a été plus énergique; à la suite du drainage subi, l'économie manifeste une rétention active de l'eau; ajoutons que ce traitement chez l'homme finit par provoquer la soif.

Dans quel sens faut-il comprendre l'accumulation des doses et l'épuisement de leur activité?

a) L'accumulation des doses semble due surtout à la lenteur de la résorption; dans ce sens parle surtout le fait que cette accumulation est plus marquée pour les doses élevées et que l'effet des premières doses est souvent tardif.

b) L'effet ne semble s'épuiser que parce que l'organisme s'appauvrit en eau : le mécanisme régulateur de l'eau entre en conflit avec l'action diurétique; toutefois, on peut se demander si l'introduction artificielle dans le torrent circulatoire de principes normalement sécrétés par le corps thyroïde, ne tend pas à diminuer l'activité de la glande « in situ ». KOCHER et d'autres ont signalé que le traitement thyroïdien pouvait amener une atrophie de la glande thyroïde.

Les développements dans lesquels nous sommes entré au sujet de la diurèse, nous permettront d'être plus bref en traitant des relations de la sécrétion interne du corps thyroïde avec la désassimilation de N, de P_2O_5 et de NaCl.

B) *La désassimilation azotée.* 1) La thyroïdectomie totale ou partielle ralentit la combustion de la molécule albuminoïde.

Cette épargne de l'azote organique est jusqu'à un certain point proportionnelle à la quantité de tissu thyroïdien excisé.

Il n'est pas aisé de décider si le ralentissement des échanges azotés perdure dans la thyroïdectomie totale; si nous nous en rapportions à notre expérience sur le chat, il faudrait admettre que cette action se prolonge et s'accroît jusqu'à la mort.

Dans l'extirpation partielle, l'effet produit par l'athyroïdie momentanée ne tarde pas à s'affaiblir et il faut en rechercher l'explication dans l'hypertrophie vicariante du tissu thyroïdien épargné.

Toutefois, il est plus difficile de s'expliquer comment il se fait qu'après le ralentissement des échanges la compensation peut aller jusqu'à produire une accélération dépassant la normale; on est tenté d'y voir un effet de drainage des principes de la désassimilation momentanément accumulés à un certain degré, d'autant plus que l'azoturie ultranormale coïncide toujours avec le fastigium de la diurèse.

2) L'hyperthyroïdation, au contraire, produit une accélération des échanges azotés, mais ce mouvement ne tarde pas à s'affaiblir chez l'organisme normal, parce que probablement la sécrétion interne du corps thyroïde restreint son activité; on s'explique ainsi pourquoi l'hyperthyroïdation est plus efficace dans le myxoedème où l'activité normale du corps thyroïde est en défaut et l'atrophie que ce traitement peut produire à la longue dans la glande saine.



Echanges de P_2O_5. 1) Hypothyroïdation. La thyroïdectomie totale entraîne une diminution persistante de l'élimination des phosphates. Cet effet est relativement durable aussi dans la thyroïdectomie partielle.

2) D'autre part, l'hyperthyroïdation détermine une augmentation intense de l'excrétion des phosphates.

Si nous nous rappelons les relations de $\frac{Az}{P_2O_5}$ constatées dans l'hypothyroïdation, il nous semble légitime d'attribuer plutôt les modifications observées à la nutrition du tissu osseux plutôt qu'à celle du système nerveux (lécithine, nucléines).

On sait d'ailleurs que la maladie de BASEDOW peut se combiner à l'ostéomalacie (1); d'autre part, LANZ et TRACHEWSKI (2) ont constaté dans cette maladie un amendement considérable sous l'influence du traitement par le phosphate de soude.

D'autre part, on sait par les travaux du Dr HERTOGHE (3) que, dans le crétinisme, la croissance des os est favorablement influencée par le traitement thyroïdien.

Echanges de NaCl. Ce qui ressort de plus clair de notre étude à cet égard, c'est que les échanges du chlore sont surtout influencés dans le même sens que la diurèse; dans cet ordre d'idées les rapports de l'élimination de Cl avec l'activité de la glande thyroïde ne seraient qu'indirects.

Cependant nous avons vu que la thyroïdectomie totale, et à un moindre degré la thyroïdectomie partielle, sont immédiatement suivies d'une chlorurie intense, effet qui, dans la thyroïdectomie partielle, se trouve rapidement compensé par une rétention consécutive. L'interprétation de ces faits est difficile.

En résumé, étant donné que l'athyroïdation ralentit les combustions organiques et que l'hyperthyroïdation les accélère, on peut attribuer au corps thyroïde comme fonction normale importante une action stimulante continue sur les échanges.

Gand, 15 janvier 1897.

---

(1) REVILLOD : *Le thyroïdisme et ses équivalents pathologiques.* Communication à la réunion générale des méd. suisses à Lausanne, 4 mai 1895.

(2) D'après KOCHER : Correspondenzbl. f. Schw. Aerzte. 1 u. 15 Jan. 1895.

(3) HERTOGHE : Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique. 1896.



EXPÉRIENCE N° 1. — *Lapin. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. ‰	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. ‰	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. ‰	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
1		200	50	3,250	20	165	alc.	1,017	12,309	2,031	1,600	0,264	2,479	0,409	Soumis à la ration depuis environ un mois avant l'observation.
2		200	50	3,280	25	108	alc.	1,019	18,074	1,952	1,629	0,176	2,388	0,258	
3		200	50	3,260	24	150	alc.	1,018	13,633	2,045	1,800	0,270	2,400	0,360	
4		200	50	3,250	27	128	alc.	1,022	16,137	2,065	2,112	0,270	2,109	0,270	
5		200	50	3,270	25	120	alc.	1,021	16,543	1,985	2,091	0,251	2,083	0,250	
6		200	50	3,270	22	139	alc.	1,020	15,569	2,163	2,266	0,315	2,093	0,291	
7		200	50	3,270	20	130	alc.	1,022	17,590	2,286	2,300	0,299	1,847	0,240	
8		200	50	3,280	26	120	alc.	1,023	18,515	2,222	1,776	0,213	1,750	0,210	Thyroïdectomie totale à 10 h. matin. A 5 h. soir, début des accidents aigus : contractions fibrillaires généralisées ; convulsions ; salivation ; dyspnée.
Totaux				26,130	189	1060	alc.	8,162	126,304	16,739	15,574	2,058	17,239	2,288	
Moyennes . . .				3,266	23,3	132,5	alc.	1,020	15,788	2,092	1,947	0,256	2,154	0,286	
9	I	200	50	3,290	30	92	alc.	1,018	15,184	1,387	1,065	0,098	5,000	0,460	Mort à 9 3/4 h. matin; survie, 23 3/4 h. Urines de 25 heures troubles, fortement sédimentaires, renfermant beaucoup de carbonates. Pas d'albumine ni de sucre.

EXPÉRIENCE N° 2. — *Lapin. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. ‰	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. ‰	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. ‰	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
Totaux de 8 jours.				22,800	216	808	alc.	8,168		12,200		1,145		1,883	Soumis à la ration pendant 23 j[rs] avant l'observation.
Moyennes .		200	50	2,850	27	101	alc.	1,021		1,525		0,143		0,235	Thyroïdectomie totale à 9 h. matin. Vers 5 h. soir, début des accidents aigus.
9	I	65	20	2,775	33	94	alc.	1,020	12,619	1,186	0,426	0,040	6,598	0,620	Mort à 8 1/2 matin dans un accès tétanique. Survie, 23 1/2 h. Urines de 24 1/2 heures. Sédiment blanchâtre, abondant; ni albumine ni sucre.

EXPÉRIENCE N° 3. — *Lapin. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée.		POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures.			URÉE dans les urines.		P_2O_5 dans les urines.		NaCl dans les urines.		OBSERVATIONS.
		Carottes en gr.	Avoine en gr.			Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	°/oo	par jour	°/oo	par jour	°/oo	par jour	
1		200	50	3,020	22	177	alc.	1,016	13,604	2,408	2,141	0,389	1,197	0,212	Soumis à la ration pendant 7 jours avant l'observation.
2		200	50	3,030	30	149	alc.	1,016	13,071	1,947	2,248	0,335	2,194	0,327	
3		200	50	3,060	36	106	alc.	1,022	17,085	1,811	2,500	0,265	2,698	0,286	
4		200	50	3,010	23	140	alc.	1,016	12,685	1,776	2,321	0,325	2,400	0,336	
5		200	50	3,030	25	118	alc.	1,019	15,076	1,779	2,610	0,312	1,601	0,189	
6		200	50	3,050	26	120	alc.	1,019	15,758	1,891	2,358	0,283	2,000	0,240	
7		200	50	3,020	20	148	alc.	1,015	12,682	1,785	1,777	0,273	1,898	0,281	
8		200	50	3,020	22	135	alc.	1,020	16,081	2,171	2,600	0,351	1,618	0,229	Thyroïdectomie totale à 2 h. soir. Début des accidents aigus vers 7 h. soir.
Totaux					204	1093	alc.	8,143	116,042	15,568	18,555	2,533	15,606	2,100	
Moyennes . . .				3,030	25	136	alc.	1,018	14,505	1,946	2,319	0,316	1,950	0,262	
9	I	200	50		48	106	alc.	1,019	16,311	1,729	1,613	0,171	4,735	0,502	Mort dans un état comateux vers 9 h. matin. Survie 19 heures. Urines de 25 heures, blanchâtres, fortement sédimentaires (carbonates). Pas d'albumine ni de sucre.

EXPÉRIENCE N° 4. — *Lapin. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture mangée. Carottes en gr.	Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. 0/00	par jour	P_2O_5 dans les urines. 0/00	par jour	NaCl dans les urines. 0/00	par jour	OBSERVATIONS.
1		200	50	2,700	25	150	alc.	1,022	14,446	2,170	1,560	0,234	1,933	0,290	Soumis à la ration pendant 15 jours avant l'observation.
2		200	50	2,750	30	115	alc.	1,018	12,582	1,447	1,260	0,145	1,695	0,195	
3		200	50	2,730	40	136	alc.	1,018	11,176	1,520	1,213	0,165	1,669	0,227	
4		200	50	2,745	35	127	alc.	1,018	11,346	1,441	1,251	0,159	1,732	0,220	
5		200	50	2,700	28	165	alc.	1,017	10,551	1,741	1,363	0,225	1,933	0,319	
6		200	50	2,750	18	123	alc.	1,019	12,536	1,542	1,666	0,205	2,341	0,288	
7		200	50	2,720	30	155	alc.	1,021	13,664	2,118	1,612	0,250	2,000	0,310	
8		200	50	2,700	35	145	alc.	1,021	13,958	2,024	1,586	0,230	2,055	0,298	Thyroïdectomie totale à 2 h. soir. Début des accidents aigus vers 7 h. soir.
Totaux				21,795	241	1116	alc.	8.145	100.279	14,003	11,511	1,613	15,358	2,147	
Moyennes . . .				2,724	30	139,5	alc.	1,019	12,534	1,750	1,438	0,201	1,919	0,268	
9	I	194	50	2,720	42	106	alc.	1,019	13,698	1,452	0,924	0,098	4,613	0,489	
10	II	50	18	2,760	20	55	alc.	1,017	9,036	0,497	0,381	0,021	6,981	0,374	Mort à 9 h. soir. Survie, 31 heures. Urines de 13 h. récoltées dans la vessie.
Total de 37 h. .						161	alc.		22.734	1,949	1,305	0,119	11,594	0,863	
Moyenne p^r 24 h.						104,4	alc.			1,262		0,077		0,559	

EXPÉRIENCE N° 5. — *Lapin. Inanition simple.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée.		POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures.			URÉE dans les urines.		P_2O_5 dans les urines.		NaCl dans les urines.		OBSERVATIONS.
		Carottes. en gr.	Avoine en gr.			Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	°/₀₀	par jour	°/₀₀	par jour	°/₀₀	par jour	
1		200	50	2,170	18	151	alc.	1.019	8,185	1,236	3,966	0,599	2,086	0,315	Soumis à la ration pendant 8 jours avant l'observation.
2		200	50	2,190	29	132	alc.	1,020	9,037	1,193	4,393	0,580	1,969	0,260	
3		200	50	2,170	19	167	alc.	1,018	8,790	1,468	2,772	0,463	2,095	0,350	
4		200	50	2.225	30	121	alc.	1,023	14,570	1,763	3,892	0,471	2,000	0,242	
5		200	50	2,210	25	134	alc.	1,022	11,806	1,582	3,492	0,468	2,014	0,270	
6		200	50	2,190	20	140	alc.	1,022	11,828	1,656	3,350	0,469	2,128	0,298	
7		200	50	2,140	26	130	alc.	1,023	13,437	1,747	3,653	0,475	2,284	0,297	
8		200	50	2,120	22	135	alc.	1,022	11,866	1,602	3,496	0,472	2,236	0,302	
Totaux					189	1109	alc.	8,169	89,519	12,247	29,014	3,997	16,812	2,334	
Moyennes . . .					23	138	alc.	1,021	11,189	1,530	3,626	0,499	2.101	0.291	
9	I	0	0	2,080	15	49	alc.	1,025	17,326	0,849	4,449	0,218	2,693	0,132	
10	II	0	0	2,035	10	30	alc.	1,031	29,133	0,874	5,333	0,160	3,800	0,114	
11	III	0	0	1,970	4	53	ac.	1,040	45,226	2,397	8,000	0,424	3,584	0,190	Urine claire, acide, sirupeuse.
12	IV	0	0	1,910	0	51	ac.	1,048	60,545	3,088	8,156	0,416	1,294	0,066	Idem.
13	V	0	0	1,830	2	67	ac.	1,051	69,104	4,630	7,522	0,504	1,597	0,107	Idem.
14	VI	0	0	1,725	1,5	78	ac.	1,053	70,330	5,488	6,692	0,516	2,294	0,179	Idem.
15	VII	0	0	1,610	0	77	ac.	1,061	93,013	7,162	8,545	0,658	4'441	0,342	Idem.
16	VIII	0	0	1,500	0	98	ac.	1,032	34,071	3,349	3,469	0,340	4,500	0,441	Respiration et cœur ralentis; refroidissement; l'animal meurt dans la nuit.

EXPÉRIENCE N° 6. — *Lapin. Inanition simple.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. 0/00	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. 0/00	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. 0/00	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
1		200	50	2,130	22	168	alc.	1,019	8,750	1,470	1,607	0,270	1,904	0,320	Soumis à la ration pendant 7 jours avant l'observation.
2		200	50	2,165	26	139	alc.	1,019	8,165	1,135	2,158	0,300	1,669	0,232	
3		200	50	2,135	23	150	alc.	1,018	7,920	1,188	2,093	0,314	1,966	0,295	
4		200	50	2,150	25	130	alc.	1,018	7,785	1,012	1,946	0,253	1,915	0,250	
5		200	50	2,175	27	100	alc.	1,020	10,050	1,005	2,040	0,204	2,100	0,210	
6		200	50	2,150	28	112	alc.	1,019	9,553	1,070	2,053	0,230	2,008	0,225	
Totaux				12,905	153	799	alc.	6,113	52,223	6,880	11,897	1,571	11,562	1,532	
Moyennes . . .				2,150	25,5	133	alc.	1,019	8,703	1,146	1,982	0,262	1,927	0,255	
7	I	0	0	2,080	18	52	alc.	1,024	14,807	0,770	2,557	0,133	2,788	0,145	
8	II	0	0	1,990	15	71	amph	1,025	14,507	1,030	3,549	0,252	3,000	0,213	
9	III	0	0	1,905	8	54	ac.	1,030	30,648	1,655	4,555	0,246	4,389	0,237	Urine claire, acide.
10	IV	0	0	1,850	7	32	ac.	1,041	46,468	1,487	7,906	0,253	4,000	0,128	» » » sirupeuse.
11	V	0	0	1,800	0	33	ac.	1,049	57,303	1,891	7,878	0,260	2,579	0,085	Id.
12	VI	0	0	1,760	0	25	ac.	1,048	53,920	1,348	7,600	0,190	2,720	0,068	Id.
13	VII	0	0	1,705	4	38,5	ac.	1,052	69,429	2,673	9,052	0,344	2,584	0,061	Id.
14	VIII	0	0	1,660	0	29	ac.	1,058	85,137	2,469	9,206	0,267	1,724	0,050	Id. L'animal ne présente pas encore de symptômes d'épuisement.

EXPÉRIENCE N° 7. — *Lapin. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture mangée. Carottes en gr.	Nourriture mangée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. o/oo	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. o/oo	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. o/oo	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS
1		200	50	2,110	39	77,5	alc.	1,027	11,160	0,865	2,763	0,214	2,477	0,192	Soumis à la ration pendant 15 jours avant l'observation.
2		200	50	2,100	27	116	alc.	1,021	9,913	1,150	2,089	0,248	2,362	0,274	
3		200	50	2,120	40	77	alc.	1,023	10,857	0,836	2,624	0,202	2,857	0,220	
4		200	50	2,100	25	144	alc.	1,014	6,354	0,915	1,250	0,180	1,819	0,262	
5		200	50	2,150	37	92	alc.	1,025	7,554	0,695	2,100	0,193	1,760	0,162	
6		200	50	2,170	38	82	alc.	1,020	9,743	0,799	2,412	0,197	2,317	0,188	
7		200	50	2,160	28	128	alc.	1,019	8,617	1,103	2,050	0,262	2,234	0,286	
Totaux				14,910	234	716,5	alc.	7,139	62,195	6,363	14,581	1,496	15,826	1,584	
Moyennes . . .				2,130	33,4	102,3	alc.	1,019	8,885	0,909	2,082	0,213	2,260	0,226	
8	I	200	50	2,180	45	79	alc.	1,021	10,987	0,868	1,345	0,106	4,405	0,348	Thyroïdectomie totale à 6 h. soir.
9	II	0	0	2,100	15	38	ac.	1,027	26,447	1,005	2,626	0,099	5,895	0,224	A 3 h. soir, début des accidents aigus : contractions fibrillaires dans les masséters, puis dans les pattes antérieures et les muscles du tronc. Secousses cloniques; salivation; polypnée.
10	III	0	0	2,050	0	39	ac.	1,030	38,435	1,499	5,087	0,198	3,230	0,126	Les symptômes d'excitation rétrocèdent et font place à une paralysie progressive. Emission de bouchons de mucus intestinal.
11	IV	0	0	2,000	0	25	ac.	1,032	35,880	0,897	5,348	0,133	4 200	0,105	
12	V	0	0	1,930	0	57,5	ac.	1,026	20,137	1,158	2,760	0,159	4,991	0,287	Couché sur le flanc; refroidissement, coma.
Totaux						238,5		5,135	113,525	5,427	14,575	0,695	22,821	1,090	
Moyennes . . .						47,7		1,027	22,705	1,083	2,915	0,139	4,564	0,218	
13	VI	0	0			52				0,151		0,014		0,030	Mort à 11 h. dans un état comateux; urines récoltées dans la vessie.

EXPÉRIENCE N° 8. — *Lapin. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée.		POIDS le l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures.			URÉE dans les urines.		P_2O_5 dans les urines.		NaCl dans les urines.		OBSERVATIONS.
		Carottes en gr.	Avoine en gr.			Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	‰	par jour	‰	par jour	‰	par jour	
Totaux 8 jours				19,360	200	1119	alc.			12,160		2,144		1,880	Soumis à la ration pendant 5 jours avant l'observation.
Moyenne				2,420	25	139	alc.	1,019		1,520		0,268		0,235	
9		200	50	2.360	21	182	alc.	1,019	11.549	2,102	1,824	0,332	1,296	0,236	
10		200	50	2.380	24	138	alc.	1,016	9,043	1,248	1,797	0,248	1,500	0,207	
11		200	50	2,400	30	109	alc.	1,019	10,550	1.150	1,972	0,215	1,743	0,190	
12		200	50	2,250	25	278	alc.	1,019	10,028	2,788	2,140	0,595	1,841	0,512	
13		200	50	2,300	20	102	alc.	1,018	10,548	1,076	1,627	0.166	1,340	0,137	
14		200	50	2,250	30	140	alc	1,019	11,557	1,618	2.271	0,318	1,250	0,175	
15		200	50	2,270	25	126	alc.	1,022	13,095	1,646	2,095	0,264	1,349	0,170	
16		200	50	2,300	15	120	alc.	1,020	11.808	1,417	1,975	0,237	1,800	0,216	
Totaux				18,510	190	1195	alc.	8,152	88.178	13,045	15,701	2.375	12,132	1,843	
Moyennes				2,313	23	149	alc.	1,019	11,022	1,630	1,962	0,296	1,516	0,230	
17	I	200	50	2,280	40	132	alc.	1,017	9.553	1.261	1,000	0,132	4,598	0,607	Thyroïdectomie totale à 12 1/2 h. Début des accidents aigus vers 7 h. soir.
18	II	0	0	2.200	3	91	ac.	1,018	9,043	0,823	1,417	0,129	4,692	0,427	Les symptômes d'excitation font place à la paralysie.
19	III	0	0	2,100	0	94	ac.	1,022	14,819	1,393	1.840	0,173	4,797	0,451	Refroidissement. Mort à 12 h. matin. Urines récoltées dans la vessie.
Totaux de 52 h.						317				3,477		0,429		1,485	
Moyenne par 24 h.						146				1,603		0,178		0,672	

EXPÉRIENCE N° 9. — *Lapin. Thyroïdectomie partielle (accidents aigus).*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée.		POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures.			URÉE dans les urines.		P_2O_5 dans les urines.		NaCl dans les urines.		OBSERVATIONS.
		Carottes en gr.	Avoine en gr.			Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	0/00	par jour	0/00	par jour	0/00	par jour	
1		200	50	2,250	28	188	alc.	—	7,042	1,322	2,153	0,404	2,205	0,414	Soumis au régime 18 jours avant l'observation.
2		200	50	2,275	33	122	alc.	1,014	5,491	0,670	1,862	0,227	2,018	0,246	
3		200	50	2,255	28	143	alc.	1,014	6,027	0,862	1,820	0,260	2,968	0,424	
4		200	50	2,300	39	107	alc.	1,017	7,532	0,806	1,926	0,206	3,322	0,355	
5		200	50	2,230	27	167	alc.	—	4,520	0,755	1,798	0,300	1,216	0,203	
6		200	50	2,240	27	175	alc.	—	8,542	1,495	2,572	0,450	1,680	0,292	
7		200	50	2,300	29	114	alc.	1,017	8,140	0,928	2,039	0,232	2,372	0,270	
8		200	50	2,280	28	142	alc.	1,020	8,514	1,322	2,466	0,350	2,368	0,336	
Totaux					249	1158	alc.	—	55,808	8,047	16,636	2,419	18,149	2,540	
Moyennes					31	144	alc.	—	6,986	1,005	2,079	0,302	2,269	0,317	
9	I	0	0	2,180	38	71	alc.	1,012	6,626	0,470	0,212	0,015	5,499	0,390	Thyroïdectomie partielle (ablation du lobe droit et des 2/3 infér. du lobe gauche de la thyroïde + 2 glandules. On laisse le 1/2 supér. du lobe gauche et 1 glandule surnuméraire à droite) à 9 h. matin avant que l'animal ait pris sa ration. A 5 h. soir, début des accidents aigus.
10	II	0	0	2,095	0	46	ac.	1,030	24,630	1,132	4,200	0,193	6,208	0,285	
Totaux de 32 1/2 h. . .						117	—	—		1,602		0,208		0,675	Meurt le lendemain à 4 1/2 h. soir.
Moyenne en 24 h. . . .						86,4	—	—		1,182		0,154		0,498	Survie 29 1/2 h.

EXPÉRIENCE N° 10. — *Chien. Thyroïdectomie partielle (accidents aigus).*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Eau ad libit. Pain en gr.	Lait en ctmc.	POIDS de l'animal.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. ‰	par jour	P_2O_5 dans les urines. ‰	par jour	NaCl dans les urines. ‰	par jour	OBSERVATIONS.
1		300	250	9,100	365	ac.	1,021	15,293	5,582	3,469	1,266	4,457	1,627	Soumis à la ration pendant 20 jours avant l'observation.
2		300	250	9,100	425	ac.	1,016	12,978	5,516	3,000	1,275	2,501	1,053	
3		300	250	9,150	358	ac.	1,022	16,785	6,009	4,200	1,503	4,469	1,600	
4		300	250	9,150	395	ac.	1,017	12,830	5,068	3,900	1,540	3,985	1,575	
5		300	250	—	505	ac.	1,021	15,425	7,790	3,268	1,650	3,463	1,749	
6		300	250	9,100	442	ac.	1,014	10,898	4,817	2,393	1,058	3,425	1,514	
7		300	250	9,150	400	ac.	1,016	12,815	5,126	3,950	1,580	4,200	1,680	
8		300	250	9,000	540	ac.	1,014	10,661	5,757	2,983	1,611	3,955	2,136	
Totaux					3430	ac.	8,141	106,536	45,665	27,163	11,483	30,455	12,934	
Moyennes . . .					428,7	ac.	1,017	13,317	5,708	3,305	1,435	3,807	1,622	
9	I	300	250	9,150	308	ac.	1,021	16,474	5,074	2,318	0,714	6,496	2,001	A 12 1/2 h. matin ablation du lobe thyr. gauche en totalité, ainsi que des 2/3 inf. du lobe droit. Hémorrhagie très légère.
10	II	300	250	9,150	400	ac.	1,015	12,217	4,887	2,295	0,918	6,325	2,530	Le lendemain, il prend sa ration journalière. Meurt le surlendemain à 7 1/2 h. matin, dans un accès tétanique foudroyant, au moment où l'on vient l'observer. Survie 44 h.
Totaux 47 h.					708	ac		28,693	9,961	4,613	1,632	12,821	4,531	
Moyennes en 24 h.					361,5	ac.			5,085		0,833		2,313	

EXPÉRIENCE No 11. *Chien. Thyroïdectomie totale. — Alimentation artificielle.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée ou introduite dans l'estomac. Lait en cc.	Sucre en gr.	Œuf de poule.	POIDS de l'animal.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. ‰	par jour	P_2O_5 dans les urines. ‰	par jour	NaCl dans les urines. ‰	par jour	OBSERVATIONS.
		+ 1 gr. NaCl.													
1		100	30	1	2,450	85	ac.	1,026	27,211	2,313	3,560	0,302	10,964	0,932	Soumis à la ration pendant 5 jours avant l'observation.
2		100	30	1	2,430	100	ac.	1,022	20,530	2,053	2,554	0,256	12,800	1,280	
3		100	30	1	2,410	102	ac.	1,023	22,166	2,261	3,480	0,356	8,823	0,900	
4		100	30	1	2,440	79	ac.	1,025	26,303	2,078	3,417	0,271	8,291	0,655	
5		100	30	1	2,480	93	ac.	1,022	20,182	1,878	3,216	0,300	8,301	0,772	
6		100	30	1	2,400	145	ac.	1,023	20,600	2,987	2,374	0,344	17,806	2,582	
7		100	30	1	2,420	87	ac.	1,030	28,574	2,186	3,039	0,265	18,505	1,610	
Totaux.					17,030	691	ac.	7,171	165,556	15,756	21,640	2,094	105,570	8,731	
Moyennes.					2,430	98,6	ac.	1,024	23,508	2,250	3,091	0,299	15,081	1,247	
		— 1 gr. NaCl.													
8	I	100	30	1	2,460	43	ac.	1,040	47,860	2,058	0,986	0,042	14,418	0,720	Thyroïdectomie totale à 12 1/2 h. Hémorrhagie nulle. Antisepsie.
9	II	100	30	1	2,500	48	ac.	1,035	38,312	1,839	3,075	0,147	9,041	0,444	Hébétude; contractions fibrillaires dans les masséters; raideur des membres. On nourrit l'animal à la sonde.
10	III	100	30	1	2,500	57	ac.	1,030	27,140	1,547	3,273	0,186	6,491	0,370	Hébétude; somnolence; raideur.
11	IV	100	30	1	2,520	53	ac.	1,033	35,886	1,902	4,339	0,230	3,924	0,208	Idem. Légère suppuration de la plaie du cou.
12	V	100	30	1	2,450	46	ac.	1,029	29,608	1,362	1,500	0,069	4,434	0,204	L'état général s'aggrave; opacité des cornées. L'animal rejette une partie notable de sa ration.
13	VI	100	30	1	2,380	35	ac.	1,033	36,600	1,281	3.240	0,113	7,314	0,256	L'animal rejette tout aliment; l'expérience est suspendue.
Totaux.					14,810	282	ac.	6,200	215,406	9,989	16,413	0,787	45,622	2'202	Meurt 4 jours après, dans un état de cachexie.
Moyennes.					2,470	47	ac.	1,033	37,067	1,664	2,735	0,131	7,603	0,367	

EXPÉRIENCE N° 12. — *Chien. Inanition simple.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	POIDS de l'animal.	Nourriture ingérée. Eau ad libit. Pain en gr.	Lait en cc.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	URÉE dans les urines.	P_2O_5 dans les urines.	NaCl. dans les urines.	OBSERVATIONS.
1		5,610	250	200	198	ac.	1,015	3,842	0,870	1,335	Soumis à la ration depuis 18 jours avant l'observation.
2		5,640	250	200	180	ac.	1,015	3,270	0,713	0,927	
3		5,600	250	200	209	ac.	1,017	4,112	0,973	1,402	
4		5,590	250	200	200	ac.	1,017	3,920	0,932	1,370	
5		5,700	250	200	174	ac.	1,016	3,210	0,764	0,896	
6		5,690	250	200	195	ac.	1,018	3,890	0,886	1,372	
7		5,620	250	200	220	ac.	1,017	4,215	1,005	1,426	
Totaux					1376	ac.	—	26,459	6,143	8,728	
Moyennes					196,6	ac.	1,016	3,792	0,878	1,248	
8	I	5,480	0	0	151	ac.	1,020	3,214	0,754	0,720	Soumis à l'inanition (eau ad libitum).
9	II	5,360	0	0	102	ac.	1,025	3,976	0,906	0,564	
10	III	5,240	0	0	109	ac.	1,027	4,972	1,064	0,410	
11	IV	—	0	0	99	ac.	1,032	6,740	1,224	0,506	
12	V	5,060	0	0	87	ac.	1,040	7,372	1,528	0,460	
13	VI	4,980	0	0	59	ac.	1,042	7,026	1,438	0,378	
14	VII	4,900	0	0	74	ac.	1,041	7,632	1,508	0,462	
15	VIII	4,830	0	0	86	ac.	1,036	6,736	1,354	0,496	
16	IX	4,720	0	0	84	ac.	1,031	6,052	1,160	0,392	
17	X	4,600	0	0	63	ac.	1,029	5,270	1,084	0,384	On suspend les analyses et l'animal est sacrifié pour une étude des altérations des organes.

EXPÉRIENCE N° 13. — *Chien. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Eau ad libit. Pain en gr.	Lait en ctmc.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. ‰	par jour	P_2O_5 dans les urines. ‰	par jour	NaCl dans les urines. ‰	par jour	OBSERVATIONS.
1		350	250	9,400	94	438	ac.	1,016	12,006	5,259	2,926	1,282	4,728	2,071	Soumis à la ration pendant 8 jours avant l'observation.
2		350	250	—	200	432	ac.	1,018	14,776	6,254	3,173	1,371	4,171	1,802	
3		350	250	9,300	?	520	ac.	1,016	12,988	6,754	3,261	1,696	4,819	2,506	
4		350	250	9,350	122	445	ac.	1,018	14,217	6,327	3,164	1,408	4,808	2,140	
5		350	250	—	?	325	ac.	1,024	20,584	6,689	5,246	1,705	6,796	2,209	
6		350	250	9,450	88	338	ac.	1,022	17,328	5,857	4,056	1,371	7,186	2,429	
7		350	250	—	204	435	ac.	1,023	18,183	7,910	4,333	1,885	7,887	3,431	
8		350	250	9,450	72	420	ac.	1,019	15,214	6.390	3,726	1,565	5,254	2,207	
Totaux						3353		8,156	125,298	51,440	29,885	12,283	45,649	18,795	
Moyennes . . .						419		1,019	15,662	6,430	3,735	1,535	5.706	2.349	
9	I	350	250	9,650	120	215	ac.	1,021	18,837	4,050	2,497	0,537	6,302	1,355	Extirpation des deux lobes de la glande thyr. situés tous deux à gauche, par anomalie.
10	II	0	50	9,700	20	354	ac.	1,015	12,307	4,357	2,439	0,866	4,067	1,440	Tristesse, hébétude.
11	III	0	0	9,420	40	250	ac,	1,049	58,800	14,700	7,056	1,764	6,636	1,659	Contractions fibrillaires, secousses cloniques, attaques tétaniques.
12	IV	0	0	—	0	199	ac.	1,053	74,472	14,820	4,517	0,899	6,115	1,217	Fortes attaques, raideur. Ingestion de 250 gr. lait par sonde œsophagienne.
13	V	0	250	—	0										
14	VI	0	250	9,120	0	156	ac.	1,054	79,282	12,368	5,371	0,838	7,500	1,170	
15	VII	350	250	—	0	381	ac.	1,042	47,745	18,191	3,763	1,434	5,275	2,010	Etat général amélioré; prend sa ration. Après le repas, tremblements. Plaie réunie par 1re intention.
16	VIII	100	150	8,850	67	241	ac.	1,050	70,842	17,073	5,747	1,337	3,709	0,894	Aggravation après ingestion des aliments.
17	IX	20	25	8,600	56	132	ac.	1,053	77,901	10,283	8,393	1,108	5,393	0,712	Blépharospasme; conjonctivite.
18	X	0	20	8,400	22	182	ac.	1,050	72,873	13,263	6,873	1,251	6,796	1,237	Conjonctivite purulente; infiltration et ulcère de la cornée.
19	XI	0	0	8,150	0	200	ac.	1,051	71,500	14,700	6,600	1,320	5,100	1,020	Etat cachectique, émaciation; ulcération cornéenne des deux yeux.
20	XII	0	0	8,000	0	110	ac.	1,062	119,090	13,100	11,363	1,150	6,454	0,710	Hébétude, raideur.
21	XIII	0	0	—	15	175	ac.	1,055	86,506	15,150	6,971	1,220	4,571	0,800	Aggravation; sensorium baisse.
22	XIV	0	0	7,600	0	220	ac.	1,052	76,363	16,800	5,681	1,250	5,681	1,250	Refroidissement; épuisement.
23	XV	0	0	7,500	0	56	ac.	1,054	82,142	4,600	9,285	0,520	5,357	0,300	Mort le matin.

On n'a jamais trouvé ni albumine ni sucre dans les urines.

EXPÉRIENCE N° 14. — *Lapin. Thyroïdectomie partielle.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. °/oo	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. °/oo	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. °/oo	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
1 à 8.	Totaux.					960	alc.			14,560		2,256		1,128	Soumis à la ration 5 jours avant l'observation.
	Moyennes. . . .			2,500		120	alc.			1,820		0,282		0,141	
9 à 16.	Totaux.					977	alc.			13,272		2,152		1,512	
	Moyennes. . . .			2,480		122	alc.			1,659		0,269		0,189	
17		200	50	2,510	24	130	alc.	0,016	13,838	1,799	2,055	0,267	1,215	0,158	
18		200	50	2,500	26	138	alc.	1,016	13,427	1,853	2,021	0,279	1,224	0,169	
19		200	50	2,500	22	120	alc.	0,017	14,941	1,793	2,075	0,249	1,241	0,149	
20		200	50	2,570	33	79	alc.	1,020	17,784	1,405	2,594	0,205	3,583	0,283	
21		200	50	2,525	25	131	alc.	1,019	17,022	2,230	2,320	0,304	1,236	0,162	
22		200	50	2,520	25	142	alc.	1,014	11,992	1.703	1,929	0,274	0,718	0,102	
23		200	50	2,520	26	159	alc.	1,013	10,207	1,623	1,572	0,250	0,786	0,125	
24		200	50	2,510	30	167	alc.	1,013	10,215	1.706	1,734	0,289	0,718	0,120	
Totaux				20,155	213	1067	alc.	8,128	109,426	14,112	16,300	2,217	10,721	1,268	
Moyennes				2,531	26	133	alc.	1,016	13,678	1,764	2,037	0,277	1,327	0,158	
25	I	200	50	2,540	36	129	alc.	1,012	9,790	1,263	1,851	0,239	1,565	0,202	A 12 h., extirpation des deux lobes thyr. principaux. Hémorrhagie nulle.
26	II	200	50	2,550	19	140	alc.	1,013	10,928	1,530	1,971	0,276	2,792	0,391	
27	III	200	50	2,630	18	78	alc.	1,014	12,141	0,947	2,666	0,208	1,282	0,100	Plaie réunie par 1e intention.
28	IV	200	50	2,650	21	138	alc.	1,013	11,144	1,538	1,731	0,239	0,449	0,062	
29	V	200	50	2,740	28	82	alc.	1,016	14,012	1,149	2,414	0,198	0,743	0,061	
30	VI	200	50	2,790	30	90	alc.	1,013	11,044	0,994	1,966	0,177	0,400	0,036	
31	VII	200	50	2,810		120	alc.	1,014	12,225	1,467	2,515	0,302	0,650	0,078	
32	VIII	200	50	2,800	44	139	alc.	1,012	9,618	1,337	1,985	0,276	0,604	0,084	On n'a constaté aucun symptôme morbide.
Totaux				21,510	196	916	alc.	8,107	90,902	10,225	17,099	1,915	8,485	1,014	
Moyennes				2,689	24	114	alc.	1,013	11,362	1,278	2,137	0,239	1,060	0,126	

EXPÉRIENCE N° 14 (suite). — *Lapin. Thyroïdectomie partielle.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. o/oo	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. o/oo	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. o/oo	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
33	IX	200	50	2,760	20	170	alc.	1,013	11,352	1,930	1,752	0,298	0,923	0,157	
34	X	200	50	2,790	25	125	alc.	1,013	11,360	1,420	1,568	0,196	0,984	0.123	
35	XI	200	50	2,800	22	115	alc.	1,012	10,200	1,173	1,365	0,157	0,637	0 079	
36	XII	200	50	2,820	39	80	alc.	1,020	19,000	1,520	1,850	0,148	1,337	0,107	
37	XIII	200	50	2,840	43	70	alc.	1,021	21,000	1,470	2,000	0,140	1,285	0,099	
38	XIV	200	50	2,800		116	alc.	1,013	11,534	1,338	1,301	0,166	0,500	0,058	
39	XV	200	50	2,850	35	66	alc.	1,018	16,424	1,084	1,939	0,128	2,212	0,146	
40	XVI	200	50	2,870	28	90	alc.	1,015	13,333	1,200	1,666	0,150	1,777	0.160	Aucun symptôme morbide.
Totaux				21,730	212	832	alc.	8,125	114,203	11,135	13,441	1,383	9,705	0,929	
Moyennes				2,716	26	104	alc.	1,015	14,275	1,292	1,680	0,173	1,213	0,116	
41	XVII	200	50	2,900	22	90	alc.	1,021	22,555	2,030	1,222	0,110	0,900	0 081	
42	XVIII	200	50	2,800	10	225	alc.	1,013	10,311	2,320	1,457	0,328	0,875	0 197	
43	XIX	200	50	2,810	42	118	alc.	1,014	11,059	1,305	1,796	0,212	2,500	0.295	
44	XX	200	50	2,750	30	214	alc.	1,010	7,537	1,613	1,186	0,254	1,598	0,342	
45	XXI	200	50	2,800	38	92	alc.	1,018	16,325	1,502	1,815	0,167	0,902	0 083	
46	XXII	200	50	2,860	65	84	alc.	1,015	14,559	1,223	1,523	0,128	0,797	0 067	
47	XXIII	200	50	2,900	22	78	alc.	1,016	15,320	1,195	1,346	0,105	0,692	0,054	
48	XXIV	200	50	2,870	24	133	alc.	1,010	8,067	1.103	1,218	0,162	0,496	0,066	Aucun symptôme morbide.
Totaux				22,690	253	1034	alc.	8,117	105,733	12,291	11,563	1,466	8,760	1,185	
Moyennes				2,836	31	129	alc.	1,014	13,116	1,535	1,445	0,183	1,095	0.148	
49	XXV	200	50	2,840	20	165	alc.	1,012	8,800	1,452	1,157	0,191	2,987	0,493	
50	XXVI	200	50	2,860	30	115	alc.	1,009	7,078	0,814	1,078	0,124	1,530	0,176	
51	XXVII	200	50	2,830	21	200	alc.	1,011	7,915	1,583	1,310	0,262	2,625	0 525	
52	XXVIII	200	50	2,850	29	180	alc.	1,008	6,600	1,188	1,033	0,186	2,927	0 527	
53	XXIX	200	50	2,880	25	84	alc.	1,015	13,035	1,095	1,416	0,119	2,000	0,168	
54	XXX	200	50	2,890	39	138	alc.	1.010	7,079	0,977	1,007	0,139	1,507	0.208	
55	XXXI	200	50	2,950	16	85	alc.	1,011	8,035	0,683	0,870	0,074	1.200	0,102	L'animal devient triste.
56	XXXII	200	50	2,980	20	123	alc.	1,010	7,620	0,925	0,869	0,107	1,268	0 156	
Totaux				23,080	200	1090	alc.	8,086	66,162	8,717	8,740	1,202	16,044	2.455	
Moyennes				2,885	25	136	alc.	1,010	8,270	1,089	1,092	0,150	2,005	0,306	

57	XXXIII	200	50	2,810	22	210	alc.	1,008	5,023	1,055	0,847	0,178	1,752	0,368	
58	XXXIV	200	50	2,900	25	96	alc.	1,010	7,031	0,675	1,072	0,103	2,593	0,249	La tristesse augmente; l'animal devient apathique.
59	XXXV	200	50	2,920	30	115	alc.	1,011	8,539	0,982	1,043	0,120	1,800	0,207	
60	XXXVI	200	50	2,890	20	186	alc.	1,011	8,537	1,588	1,037	0,193	1,596	0,297	Appétit moins vif; la ration n'est mangée que lentement et en plusieurs fois.
61	XXXVII	200	50	2,930	28	100	alc.	1,011	8,040	0,804	1,450	0,145	1,600	0,160	Immobilité; oreilles pendantes, cou ramassé.
62	XXXVIII	175	50	2,910	57	150	alc.	1,011	8,040	1,206	1,446	0,217	1,600	0,240	Laisse une minime partie de sa ration.
63	XXXIX	200	50	2,950		52	alc.	1,008	6,750	0,351	1,711	0,089	1,096	0,057	
64	XL	170	42	2,930	15	103	alc.	1,013	10,048	1,035	1,466	0,151	1,495	0,154	
Totaux				23,240	187	1012	alc.	8,083	62,008	7,696	10,072	1,196	13,532	1,732	
Moyennes				2,905	23	126	alc.	1,010	7,751	0,962	1,259	0,149	1,691	0,216	
65	XLI	160	35	2,880	28	80	alc.	1,012	9,799	0,784	1,475	0,118	1,500	0,120	Yeux enfoncés et mi-clos; parésie des pattes postérieures.
66	XLII	20	10	2,800	8	190	alc.	1,014	9,042	1,718	1,500	0,285	5,036	0,957	Refuse toute nourriture à partir de ce jour.
67	XLIII	0	0	2,720	7	77	amph	1,020	17,194	1,324	1,857	0,143	4,675	0,360	La parésie gagne les pattes antérieures; mucosités intestinales.
68	XLIV	0	0	2,610	4	95	ac.	1,030	28,947	1,985	1,884	0,179	3 726	0,354	Urines claires et acides.
69	XLV	0	0	2,520	0	84	ac.	1,035	31,190	2,620	2,297	0,193	4,047	0,340	Urines claires, acides, épaisses.
70	XLVI	0	0	2,440	0	79	ac.	1,042	40,189	3,175	2,468	0,195	3,341	0,264	Paralysie des membres; l'animal couché sur le flanc ne peut se redresser.
71	XLVII	0	0	2,370	0	60	ac.	1,032	30,400	1,824	2,166	0,130	1,499	0,090	Salivation; refroidissement.
72	XLVIII	0	0	2,300	0	54	ac.	1,032	30,555	1,650	2,166	0,117	1,592	0,086	Respiration et cœur ralentis; refroidissement. Le soir, température rectale 34° C.
Totaux						719	?	8,217	197,316	15,080	15,813	1,360	25,416	2,571	
Moyennes						89	?	1,027	24,664	1,885	1,976	0,170	3,177	c,321	
73	XLIX	0	0	2,270		35	ac.	1,030	29,142	1,020	1,228	0,043	1,885	0,066	Coma; salivation; mort à 1 1/2 h. soir. Urines récoltées dans la vessie.

EXPÉRIENCE N° 15. — *Lapin. Thyroïdectomie partielle.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15°.	URÉE dans les urines. ‰	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. ‰	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. ‰	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
Totaux 1—8						1040	alc.			9,640		2,230		1,729	Soumis à la ration deux jours avant l'observation.
Moyennes						130	alc.			1,205		0,278		0,216	
9		200	50	2,150	28	118	alc.	1,016	8,542	1,008	3,067	0.362	2,754	0,325	
10		200	50	2,080	42	153	alc.	1,015	8,816	1,349	2,359	0.361	2,000	0,306	
11		200	50	2,160	30	104	alc.	1,015	8,528	0,887	1,731	0,180	1,000	0,104	
12		200	50	2,100	25	144	alc.	1,015	8,729	1,256	2.298	0,331	1,430	0,206	
13		200	50	2,110	15	130	alc.	1,017	11,784	1,532	2,423	0,315	0,807	0,105	
14		200	50	2,140	27	100	alc.	1,016	9.400	0,940	1,680	0,168	1,260	0,126	
15		200	50	2,140	40	129	alc.	1,018	9,837	1,269	2,031	0,262	2,186	0,282	
16		200	50	2,100	13	148	alc.	1,014	8,094	1,198	1,520	0.225	1,216	0,180	
Totaux				16,980	220	1026	alc.	8,126	73,730	9,439	17.109	2,204	12,653	1,634	
Moyennes				2,122	27	128,2	alc.	1,015	9.216	1,179	2,138	0,275	1,581	0.204	
17	I	200	50	2,115	45	118	alc.	1,015	8,559	1,010	1,923	0,227	5,508	0,650	A 11 h. matin, extirpation des deux lobes thyr. principaux et de la glandule gauche.
18	II	200	50	2,200	20	58	alc.	1,016	10,050	0,583	1,206	0,070	1,396	0,081	
19	III	200	50	2,220	23	100	alc.	1,018	12,060	1,206	2,220	0,222	0,600	0 060	
20	IV	200	50	2,220	27	115	alc.	1,015	9,547	1,098	1,113	0,128	0,695	0,080	
21	V	200	50	2,300	30	38	alc.	1,020	16,788	0,638	1,526	0,058	0.789	0,030	
22	VI	200	50	2,270	22	142	alc.	1,014	8,211	1,166	1,169	0,166	1,373	0,195	
23	VII	200	50	2,210	32	80	alc.	1,018	12,312	0,985	1,650	0,142	1,450	0,116	
24	VIII	200	50	2,200	25	146	alc.	1,013	6,828	0,997	1.431	0.209	1,027	0 150	On n'a constaté aucun symptôme morbide.
Totaux					224	797	alc.	8,129	84,355	7,683	12,238	1,222	12,838	1,362	
Moyennes					28	99,8	alc.	1,016	10,544	0,960	1,529	0,152	1.604	0.170	
25	IX	200	50	2,190	20	144	alc.	1,013	6,611	0,952	1,291	0,186	1,812	0,261	
26	X	200	50	2,160	22	161	alc.	1,014	7,223	1,163	1,565	0,252	1,664	0,168	
27	XI	200	50	2,200	28	84	alc.	1,018	11,037	0,927	1,892	0,159	1,738	0,146	
28	XII	200	50	2,250	34	72	alc.	1,018	11,652	0,839	1,569	0,113	1,458	0,105	
29	XIII	200	50	2,240	30	142	alc.	1,014	8,140	1,155	1.133	0,161	1,612	0,229	
30	XIV	200	50	2,260	30	106	alc.	1,015	9,594	1,017	1,103	0,117	1,358	0,144	
31	XV	200	50	2,280	35	105	alc.	1,015	8,609	0,904	1,323	1,139	1,761	0,185	
32	XVI	200	50	2,300	27	118	alc.	1,015	8,788	1,037	0,974	0.115	1,533	0,181	Pas de symptômes morbides.
Totaux					226	932	alc.	8,122	71,654	7,994	10,850	1,242	12.936	1,419	
Moyennes					28	116	alc.	1,015	8,956	0,999	1,356	0.155	1,617	0,177	
33	XVII	200	50	2,310	25	128	alc.	1,015	8,023	1,027	1,570	0,201	2,968	0,380	
34	XVIII	200	50	2,300	22	140	alc.	1,015	8,450	1,183	1,392	0,195	2,071	0,290	
35	XIX	200	50	2,370	36	58	alc.	1,019	13,465	0,781	1,810	0.105	1,792	0,104	
36	XX	200	50	2,380	32	120	alc.	1,017	11,391	1,367	1,383	0,166	1,608	0,193	
37	XXI	200	50	2,400	35	99	alc.	1,017	10,525	1,042	1,494	0,148	1,595	0,158	
38	XXII	200	50	2,420	30	101	alc.	1,016	9,990	1,000	1,792	0.181	2,000	0,202	

39	XXIII	200	50	2,450	40	84	alc.	1,017	10,047	0,844	1,523	0,128	2,594	0,218	
40	XXIV	200	50	2,470	28	106	alc.	1,016	9,858	1,045	1,292	0,137	1,301	0,138	Pas de symptômes morbides.
Totaux					248	836	alc.	8,132	81,659	8,289	12,256	1,261	15,929	1,683	
Moyennes					31	104	alc.	1,016	10,207	1,036	1,532	0,157	1,991	0,210	
41	XXV	200	50	2,480	20	123	alc.	1,016	9,617	1,183	1,560	0,192	1,308	0,161	
42	XXVI	200	50	2,500	25	100	alc.	1,017	10,680	1,068	1,900	0,190	0,600	0,060	
43	XXVII	200	50	2,530	?	101	alc.	1,017	10,742	1,085	1,978	0,199	1,594	0,161	
44	XXVIII	200	50	2,540	?	130	alc.	1,015	8,307	1,080	1,007	0,131	1,607	0,218	
45	XXIX	200	50	2,530	?	136	alc.	1,014	8,051	1,095	1,022	0,139	1,610	0,219	
46	XXX	200	50	2,470	?	217	alc.	1,017	9,921	2,153	1,797	0,390	1,889	0,410	
47	XXXI	200	50	2,470	27	152	alc.	1,017	9,980	1,517	2,263	0,344	1,677	0,255	
48	XXXII	200	50	2,500	30	105	alc.	1,016	9,038	0,949	1,571	0,165	1,400	0,147	
Totaux					?	1064	alc.	8,129	76,336	10,130	13,098	1,750	11,685	1,631	
Moyennes					?	133	alc.	1,016	9,542	1,266	1,637	0,218	1,460	0,203	
49	XXXIII	200	50	2,490	28	133	alc.	1,017	10,526	1,400	1,789	0,238	2,000	0,266	
50	XXXIV	200	50	2,480	25	150	alc.	1,018	11,853	1,748	1,733	0,260	1,600	0,240	
51	XXXV	200	50	2,480	29	134	alc.	1,016	9,850	1,320	1,082	0,145	2,044	0,274	
52	XXXVI	200	50	2,590	55	184	alc.	1,017	11,467	2,115	1,809	0,333	3,097	0,570	
53	XXXVII	200	50	2,550											
54	XXXVIII	200	50	2,620	34	75	alc.	1,024	24,933	1,874	4,613	0,346	3,093	0,232	
55	XXXIX	200	50	2,570	26	180	alc.	1,018	10,777	1,940	2,233	0,402	2,700	0,486	
56	XL	200	50	2,600	25	97	alc.	1,017	10,515	1,020	1,783	0,173	1,597	0,155	
Totaux					222	953	alc.	7,127	89,921	11,417	15,042	1,897	16,131	2,223	
Moyennes					27	119	alc.	1,018	12,845	1,427	2,148	0,237	2,304	0,277	
57	XLI	200	50	2,610	27	115	alc.	1,019	12,000	1,380	2,321	0,261	3,495	0,402	Tristesse.
58	XLII	200	50	2,630	32	91	alc.	1,018	11,978	1,090	1,967	0,179	2,670	0,243	
59	XLIII	200	50	?		217	alc.	1,022	15,115	3,280	1,797	0,390	3,000	0,651	
60	XLIV	200	50	2,600	35		alc.								
61	XLV	200	50	2,610	32	116	alc.	1,019	13,448	1,566	2,543	0,295	2,663	0,309	Appétit moins vif.
62	XLVI	150	50	2,620	30	100	alc.	1,020	14,820	1,482	3,450	0,345	3,400	0,340	Laisse une partie de sa ration à partir de ce jour.
63	XLVII	50	25	?		145	alc.	1,024	20,551	2,980	3,324	0,482	4,696	0,681	Tristesse, apathie.
64	XLVIII	50	20	2,500	30		ac.								
Totaux					186	784	?	6,122	87,912	11,778	15,402	1,952	19,924	2,626	
Moyennes					23	98	?	1,020	14,652	1,472	2,567	0,245	3,320	0,382	
65	XLIX	120	30	2,450	10	30	ac.	1,030	27,633	0,829	4,400	0,132	3,500	0,105	Reste blotti dans un coin de la cage.
66	L	0	0	2,430	20	34	ac.	?	33,088	1,125	4,588	0,156	3,764	0,128	Parésie des membres postérieurs.
67	LI	130	20	2,370	18	41	ac.	?	44,658	1,831	7,609	0,312	2,878	0,118	
68	LII	150	40	2,280	8	38,5	amph	?	39,692	1,548	6,487	0,253	3,692	0,144	
69	LIII	100	20	2,230	5	59,5	ac.	?	46,254	2,729	7,118	0,420	4,779	0,282	
70	LIV	0	0	2,220	10	38	ac.	1,033	28,817	1,095	3,342	0,127	1,621	0,061	
71	LV	90	20	2,150	0	83	ac.	1,029	22,855	1,897	2,891	0,240	1,493	0,124	Refroidissement, épuisement.
72	LVI	0	0	2,140	17	92	ac.	?	22,500	2,070	3,043	0,280	3,152	0,290	Paralysie des membres.
Totaux						416,0	ac.	?	265,497	13,124	39,478	1,920	24,879	1,252	
Moyennes						52	ac.		33,187	1,640	4,934	0,240	3,109	0,156	
73	LVII	0	0	2,100	0	30	ac.			0,837		0,120		0,132	Mort dans l'après-dîner.

EXPÉRIENCE N° 16. — *Lapin. Thyroïdectomies partielles successives.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée.		POIDS de l'animal.	URINES de 24 heures.			URÉE dans les urines.		P_2O_5 dans les urines.		NaCl dans les urines.		OBSERVATIONS.
		Carottes en gr.	Avoine en gr.		Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	‰	par jour	‰	par jour	‰	par jour	
Totaux 1—8e jour . .					1025	alc.			11,618		2,564		2,817	Soumis à la ration pendant 4 mois 20 jours avant l'observation. Châtré depuis 4 mois.
Moyennes 1—8e jour .					128	alc.			1,452		0,320		0,352	
9		200	50	2,760	128	alc.	1,017	10,375	1,328	2,312	0,296	2,398	0,307	
10		200	50	2,750	134	alc.	1,019	10,932	1,465	2,444	0,327	2,372	0,318	
11		200	50	2,750	140	alc.	—	11,435	1,601	2,566	0,359	2,506	0,351	
12		200	50	2,770	116	alc.	1,019	12,293	1,366	2,494	0,289	1,862	0,216	
13		200	50	2,785	121	alc.	1,018	10,983	1,329	2,314	0,280	2,067	0,250	
14		200	50	2,780	130	alc.	—	11,500	1,495	2,524	0,328	3,090	0,402	
15		200	50	2,770	139	alc.	1,017	9,841	1,368	2,369	0,329	2,244	0,312	
16		200	50	2,765	141	alc.	1,019	10,689	1,507	2,340	0,330	2,574	0,363	
Totaux					1049	alc.		88,048	11,459	19,363	2,538	19,113	2,519	
Moyennes					131	alc.		11,006	1,432	2,420	0,317	2,393	0,314	
17	I	200	50	2,770	120	alc.	1,019	11,737	1,409	2,492	0,299	3,791	0,453	A 12 h. matin, ablation des deux glandules thyroïdiennes.
18	II	200	50	2,780	116	alc.	1,017	10,519	1,219	2,516	0,292	3,772	0,426	
19	III	200	50	2,780	128	alc.	1,017	10,458	1,338	2,328	0,298	2,439	0,312	
20	IV	200	50	2,785	137	alc.	1,015	9,709	1,328	2,212	0,303	2,206	0,302	
21	V	200	50	2,772	151	alc.	1,018	11,198	1,589	2,152	0,325	3,348	0,505	
22	VI	200	50	2,760	140	alc.	1,019	11,297	1,581	2,250	0,315	3,118	0,436	
23	VII	200	50	2,775	137	alc.	1,017	10,600	1,452	2,277	0,312	3,068	0,420	
24	VIII	200	50	2,780	134	alc.	1,018	11,409	1,529	2,386	0,320	2,615	0,350	
25	IX	200	50	2,778	138	alc.	1,019	11,512	1,589	2,224	0,307	2,178	0,305	
26	X	200	50	2,815	59	alc.	1,025	18,810	1,109	4,411	0,260	5,108	0,308	A 12 h. matin, ablation du lobe thyroïdien droit.
27	XI	185	50	2,825	50	alc.	1,027	20,225	1,020	4,762	0,238	5,810	0,290	Laisse 15 gr. carottes.
28	XII	200	50	2,860	63	alc.	1,025	19,836	1,248	4,322	0,272	4,497	0,283	

29	XIII	200	50	2,900	59	alc.	1,027	20,680	1,219	4,460	0,263	3,562	0,210	
30	XIV	200	50	2,900	99	alc.	1,020	12,930	1,280	2,557	0,253	3,034	0,302	
31	XV	200	50	2,890	123	alc.	1,018	10,590	1,301	2,849	0,350	3,804	0,480	
32	XVI	200	50	2,850	139	alc.	1,017	9,725	1,352	2,659	0,369	4,352	0,604	
33	XVII	200	50	2,800	163	alc.	1,017	9,322	1,519	2,817	0,459	2,296	0,374	
34	XVIII	200	50	2,810	122	alc.	1,018	11,130	1,359	2,920	0,356	3,205	0,391	
35	XIX	200	50	—	110	alc.	1,018	11,420	1,255	2,810	0,310	2,726	0,300	
36	XX	200	50	2,850	46	alc.	1,035	19,719	0,907	4,428	0,203	6,580	0,327	A 11 h. matin, extirpation des 2/3 infér. du lobe thyr. gauche après ingestion de la ration.
37	XXI	140	45	2,860	39	alc.	1,031	17,051	0,665	4,628	0,180	7,648	0,298	Laisse 60 gr. carottes et 5 gr. avoine.
38	XXII	170	50	—	45	alc.	—	19,377	0,872	4,468	0,201	3,006	0,135	Laisse 30 gr. carottes.
39	XXIII	200	50	—	47	alc.	—	18,723	0,880	4,172	0,197	3,320	0,156	
40	XXIV	200	50	2,900	46	alc.	1,036	19,630	0,903	4,549	0,209	1,784	0,082	
41	XXV	200	50	2,900	58	alc.	1,031	16,293	0,945	4,762	0,219	1,553	0,090	
42	XXVI	200	50	2,880	62	alc.	1,028	16,483	1,022	3,500	0,217	3,390	0,210	
43	XXVII	200	50	2,870	111	alc.	1,019	11,369	1,262	2,458	0,270	0,892	0,099	
44	XXVIII	200	50	2,835	154	alc.	1,015	0,772	1,189	1,957	0,301	2,664	0,410	
45	XXIX	200	50	2,820	146	alc.	1,015	0,768	1,122	2,015	0,294	3,382	0,493	
46	XXX	200	50	2,800	190	alc.	1,016	0,799	1,519	1,927	0 366	2,256	0,427	
47	XXXI	200	50	2,730	234	alc.	1,010	0,718	1,681	2,359	0,551	1,800	0,421	
48	XXXII	105	28	2,750	99	alc	1,020	12,838	1,271	2,790	0,268	4,540	0,448	A 3 h. soir, extirpation du 1/3 supérieur du lobe thyr. gauche.
49	XXXIII	10	16	2,700	77	ac.	—	21,377	1,646	4,058	0,312	3,898	0,300	
50	XXXIV	185	45	2,690	38	alc.	—	25,526	0,970	4,242	0,161	2,158	0,082	
51	XXXV	190	50	2,690	40,5	alc.	—	27,160	1,100	4,450	0,180	2,422	0,098	
52	XXXVI	200	50	2,680	54	alc.	1,024	18.740	1,012	2,396	0,129	1,020	0,051	
53	XXXVII	20	20	—	96	alc.	1,025	17,062	1,638	2,917	0,280	3,750	0,360	
54	XXXVIII	120	40	2,610	100	ac.	—	24,000	2,400	3,320	0,332	4,040	0,404	Urines de 30 heures. L'animal est sacrifié et l'expérience terminée.

EXPÉRIENCE N° 17. — *Chien. Thyroïdectomies partielles successives.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Eau ad libit. Pain en gr.	Lait en ctmc.	POIDS de l'animal.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. o/oo	par jour	P_2O_5 dans les urines. o/oo	par jour	NaCl dans les urines. o/oo	par jour	OBSERVATIONS.
1		300	275	7,650	375	ac.	1,020	12,610	4,523	3,874	1,453	6,298	2,362	Soumis à la ration pendant onze jours avant l'observation.
2		300	275	7,700	325	ac.	1,026	16,175	5,257	4,864	1,581	9,298	3,022	
3		300	275	7,700	262	ac.	1,033	23,870	6,254	7,148	1,873	10,297	2,698	
4		300	275	7,730	298	ac.	1,029	17,966	5,354	5,124	1,527	8,798	2,622	
5		300	275	7,800	184	ac.	1,039	30,494	5,611	8,641	1,590	11,462	2,109	
6		300	275	7,720	217	ac.	1,031	19,857	4,309	7,073	1,535	11,304	2,453	
7		300	275	7,690	223	ac.	1,033	22,614	5,043	7,071	1,577	11,668	2,602	
8		300	275	7,650	280	ac.	1,029	17,853	4,999	6,046	1,693	8,846	2,477	
Totaux				61,640	2164	ac.	8,240	161,439	41,350	49,841	12,829	77,971	20,345	
Moyennes				7,700	270,5	ac.	1,030	20,179	5,164	6,230	1,603	9,746	2,543	
9	I	300	275	7,720	162	ac.	1,032	22,302	3,613	6,944	1,125	11,932	1,933	A 4 h. soir, ablation de la glande thyroïde gauche (P. 0,355 gr.)
10	II	300	275	7,730	248	ac.	1,030	19,362	4,802	5,064	1,256	8,000	1,984	
11	III	300	275	7,750	258	ac.	1,031	21,399	5,521	6,333	1,634	7,996	2,063	
12	IV	300	275	7,720	283	ac.	1,029	16,388	4,638	4,526	1,281	9,318	2,637	
13	V	300	275	7,780	185	ac.	1,037	36,936	4,617	7,032	0,879	1,876	0,346	Plaie réunie par première intention.
14	VI	300	275	7,840	191	ac.	1,031	21,230	4,055	6,722	1,284	9,894	1,890	
15	VII	300	275	7,900	159	ac.	1,035	25,125	3,995	8,000	1,272	10,597	1,685	
16	VIII	300	275	7,920	250	ac.	1,029	16,836	4,209	4,200	1,050	8,100	2,025	
Totaux				62,360	1676	ac.	8,254	179,578	35,450	48,821	9,781	67,713	14,563	
Moyennes				7,800	209	ac.	1,031	22,447	4,431	6,102	1,222	8,439	1,820	

17	IX	300	275	7,910	274	ac.	1,030	19,850	5,439	4,324	1,185	8,290	2,274	
18	X	300	275	7,900	280	ac.	1,029	18,003	5,041	4,275	1,197	8,571	2,400	
19	XI	300	275	8,050	74	ac.	1,035	32,000	2,368	6,891	0,510	5,266	0,395	
20	XII	300	275	8,090	182	ac.	1,035	29,906	5,443	7,197	1,310	14,197	2,584	
21	XIII	300	275	8,150	163	ac.	1,034	22,595	3,683	7,343	1,197	12,102	1,916	
22	XIV	300	275	7,920	403	ac.	1,024	14,523	5.853	3,848	1,551	8,198	3,304	
23	XV	300	275	7,950	240	ac.	1,030	19,550	4,692	5,400	1,296	9,300	2,232	
24	XVI	300	275	7,900	342	ac.	1,026	15.830	5,414	4,093	1,400	7,099	2.428	
Totaux					1958	ac.	8,243	172,257	37,933	43,371	9,646	73,032	17,533	
Moyennes					244	ac.	1,030	21,532	4.741	5,421	1,205	9,129	2,191	
25	XVII	300	275	7,790	449	ac.	1,023	14,525	6.522	3,449	1,549	5,298	2,379	
26	XVIII	300	275	7,820	252	ac.	1,030	20,103	5,066	5,099	1,285	7,599	1,915	
27	XIX	300	275	7,700	504	ac.	1,019	12,363	6,231	2,714	1,367	4,500	2,268	
28	XX	300	275	7,760	273	ac.	1,031	22,615	6,174	4,494	1,227	8,098	2,211	
29	XXI	300	275	7,600	665	ac.	1,018	10,302	6,851	2,311	1,537	8,699	5,785	
30	XXII	300	275	7,700	246	ac.	1,035	26,134	6,420	6,849	1,685	8.796	2.164	
31	XXIII	300	275	7,650	316	ac.	1,031	20,379	6,332	4,974	1,572	8,648	2,733	
32	XXIV	300	275	7,590	538	ac.	1,021	13,568	7,300	3,098	1,667	5,799	3,120	
Totaux				61,610	3243	ac.	8,208	141,989	50,905	32,988	11,889	57,437	22,575	
Moyennes				7,700	405	ac.	1,026	17,748	6,363	4.123	1,486	7,192	2,821	
33	XXV	300	275	7,650	243	ac.	1,034	27,139	6,595	2,946	0,716	10,757	2,624	Ablation de la moitié inférieure du lobe droit.
34	XXVI	300	275	7.740	161	ac.	1,037	29,652	4.774	6,161	0,992	10,198	1,642	
35	XXVII	300	275	7,890	102	ac.	1,045	42,588	4,344	8,068	0,823	13,362	1,363	
36	XXVIII	300	275	7,950	124	ac.	1,042	36,032	4,468	7,476	0,927	12,798	1,587	
37	XXIX	100	200	7,990	150	ac.	1,032	25,173	3,776	4,826	0,724	11,753	1,763	A partir de ce jour, l'animal laisse une partie de sa ration.
Totaux					780	ac.	5,190	160.584	23,957	29,477	4,182	58,868	8,979	L'observation est suspendue; l'animal meurt six jours après, dans un état de cachexie.
Moyennes					156	ac.	1,038	32.116	4,791	5,889	0,836	11,773	1,795	

EXPÉRIENCE N° 18. — *Chat. Thyroïdectomie totale.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Pain en gr.	Nourriture ingérée. Lait en c.c.	POIDS de l'animal.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. °/oo	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. °/oo	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. °/oo	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
1		100	175	2,300	111	ac.	1,019	21,748	2,414	1,666	0,185	8,398	0,932	Soumis à la ration pendant 10 jours avant l'observation.
2		100	175	2,270	140	ac.	1,022	21,607	3,025	0,921	0,129	5,700	0,798	
3		100	175	2,320	104	ac.	1,026	32,913	3,423	3,096	0,322	10,192	1,060	
4		100	175	2,300	107	ac.	1,023	27,374	2,929	2,346	0,251	8,000	0,856	
5		100	175	2,300	112	ac.	1,023	27,642	3,096	1,892	0,212	8,392	0,940	
6		100	175	2,300	129	ac.	1,018	20,100	2,593	1,899	0,245	5,798	0,748	
7		100	175	2,340	99	ac.	1,019	21,747	2,153	1,686	0,167	6,191	0,613	
8		100	175	2,360	80	ac.	1,025	31,250	2,500	1,775	0,142	9,400	0,752	
Totaux					882	ac.	8,175	204,381	22,132	15,281	1,653	62,071	6,699	
Moyennes					110,2	ac.	1,022	25,547	2,766	1,910	0,207	7,758	0,837	
9	I	100	175	2,400	82	ac,	1,023	27,560	2,260	1,463	0,120	11,853	0,972	Extirpation des deux lobes de la glande thyroïde. Hémorrhagie nulle.
10	II	100	175	2,420	76	ac.	1,023	27,368	2,080	1,250	0,095	10,684	0,812	
11	III	100	175	2,450	72	ac.	1,023	27,708	1,995	1,111	0,080	9,222	0,664	
12	IV	100	175	2,470	94	ac.	1,017	21,436	2,015	1,329	0,125	7,510	0,706	Plaie réunie par première intention.
13	V	100	175	2,480	105	ac.	1,019	23,923	2,512	1,885	0,198	8,095	0,850	
14	VI	100	175	2,470	110	ac.	1,017	20,136	2,215	1,109	0,122	6,636	0,730	
15	VII	100	175	2,490	83	ac.	1,020	25,325	2,102	1,445	0,120	7,373	0,612	
16	VIII	100	175	2,500	98	ac.	1,017	19,438	1,905	1,193	0,117	7,673	0,752	
Totaux					720	ac.	8,169	192,894	17,084	10,785	0,977	69,046	6,098	
Moyennes					90	ac.	1,021	24,111	2,135	1,348	0,122	8,630	0,762	

17	IX	100	175	2,520	72	ac.	1,023	27,527	1,982	1,416	0,102	9,805	0,706	
18	X	100	175	2,550	69	ac.	1,020	25,942	1,790	1,347	0,093	8,434	0,582	
19	XI	100	175	2,530	100	ac.	1,019	24,700	2,470	1,210	0,121	9,770	0,977	
20	XII	100	175	2,550	70	ac.	1,023	27,542	1,928	1,500	0,105	8,971	0,628	
21	XIII	100	175	2,560	87	ac.	1,019	23,563	2,050	1,172	0,102	10,770	0,937	
22	XIV	100	175	2,570	98	ac.	1,018	21,683	2,125	1,132	0,111	10,439	1,022	
23	XV	100	175	2,590	78	ac.	1,020	25,577	1,995	1,243	0,097	10,461	0,816	
24	XVI	100	175	2,590	96	ac.	1,019	22,068	2,205	1,093	0,105	10,895	1,046	Apathie.
Totaux.					670	ac.	8,161	159,502	16,545	10,113	0,836	79,545	6,714	
Moyennes. . . .					84	ac.	1,020	24,937	2,068	1,264	0,104	9,943	0,839	
25	XVII	100	175	2,590	89	ac.	1,018	23,595	2,100	1,213	0,108	7,438	0,662	
26	XVIII	100	175	2,570	100	ac.	1,018	22,050	2,205	1,320	0,132	11,720	1,172	
27	XIX	100	175	2,590	78	ac.	1,023	26,666	2,080	1,602	0,125	9,204	0,718	
28	XX	100	175	2,600	76	ac.	1,021	23,710	1,802	1,210	0,092	12,631	0,960	
29	XXI	100	175	2,610	79	ac.	1,019	22,151	1,750	0,924	0,073	11,518	0,910	Appétit moins vif; tristesse.
30	XXII	100	175	2,620	86	ac.	1,018	22,011	1,893	0,930	0,080	9,534	0,820	
31	XXIII	100	175	2,620	92	ac.	1,017	20,673	1,902	0,989	0,091	9,597	0,879	L'expérience est suspendue. Meurt environ 1 1/2 semaine après, dans un état avancé de cachexie.
Totaux.					600	ac.	7,134	160,856	13,732	8,188	0,701	71,642	6,121	
Moyennes. . . .					85,7	ac.	1,019	22,970	1,961	1,169	0,100	10,234	0,874	

EXPÉRIENCE N° 19. — *Jeune homme 26 ans, poids 63,9 kilogr. Hyperthyroïdation par ingestion de tablettes de thyroïde* CHAIX *et* REMY.

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	POIDS du sujet.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	URÉE dans les urines. o/oo	par jour	P_2O_5 dans les urines. o/oo	par jour	NaCl dans les urines. o/oo	par jour	Pouls vespéral.	Température vespérale en C°.	OBSERVATIONS
Totaux de 8 jours (1-8).			11696	ac.		209,227		20,576		132,264			
Moyennes . .			1462	ac.		26,153		2,572		16,533			
9		63,9	1264	ac.	19,840	25,079	1,968	2,488	9,159	11,577	82	—	
10		—	1528	ac.	19,738	30,161	1,721	2,630	10,601	16,200	77	37,5	
11		63,8	1395	ac.	17,422	24,305	1,756	2,450	8,964	12,506	83	—	
12		—	1405	ac.	18,422	25,883	1,788	2,513	10,811	15,200	79	37,6	
13		63,6	1608	ac.	19,172	30,849	1,651	2,655	11,070	17,802	78	36,9	
14		—	1275	ac.	17,756	22,639	1,846	2,354	9,694	12,360	80	37,3	
15		64,0	1318	ac.	16,701	22,011	1,807	2,382	10,326	13,610	84	37,5	
16		63,9	1426	ac.	17,572	25,059	1,767	2,520	10,918	15,570	81	36,8	
Totaux . . .			11219	ac.	146,623	205,986	14,304	19,992	81,543	114,825	644	—	
Moyennes . .			1402	ac.	18,327	25,748	1,788	2,499	10,192	14,353	80	—	
17	I	63,9	1443	ac.	20,304	29,299	2,175	3,139	6,850	9,954	84	37,2	Ingestion de 10 tablettes de thyroïde CHAIX et REMY.
18	II	63,8	1538	ac.	21,890	33,367	2,103	3,235	9,518	14,640	92	37,6	» » 15 » » » » »
19	III	63,5	1702	ac.	18,482	31,457	1,928	3,282	9,641	16,410	100	37,8	» » 20 » » » » »
20	IV	63,0	1916	ac.	17,715	33,943	2,066	3,959	12,766	24,460	108	37,7	» » 30 » » » » »
21	V	62,5	2015	ac.	18,527	37,333	2,073	4,179	8,239	16,703	110	—	» » 35 » » » » »
22	VI	62,1	1727	ac.	20,800	35,923	2,279	3,937	10,248	17,700	120	37,6	» » 40 » » » » »
Totaux . . .			10341	ac.	117,718	201,322	12,624	21,731	57,262	99,867	614	—	
Moyennes . .			1723	ac.	19,619	33,402	2,104	3,621	9,543	16,644	102	—	
23		62,3	1232	ac.	32,899	40,532	3,060	3,770	9,675	11,910	119	37,5	
24		62,4	1375	ac.	21,624	29,733	2,277	3,132	9,309	12,800	105	37,4	
25		62,6	1172	ac.	31,982	37,483	3,598	4,218	10,836	12,700	86	—	
26		62,8	1290	ac.	20,866	26,918	2,333	3,010	8,685	11,204	88	37,4	
27		62,9	1407	ac.	18,496	27,025	1,887	2,655	10,733	15,102	82	—	
28		63,0	1350	ac.	17,791	24,018	1,806	2,520	9,777	13,200	83	—	L'observation est suspendue.

EXPÉRIENCE N° 20. — *Lapin. Ingestion de thyroïde de chien déshydratée par l'alcool absolu, puis desséchée à l'étuve à 37°.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée.		POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures.			URÉE dans les urines.		P_2O_5 dans les urines.		NaCl dans les urines.		OBSERVATIONS.
		Carottes en gr.	Avoine en gr.			Quantité en cc.	Réaction.	Densité à 15° C.	o/oo	par jour	o/oo	par jour	o/oo	par jour	
1		200	50	2,130	28	106	alc.	1,018	10,547	1,118	2,122	0,225	2,000	0,212	Soumis à la ration pendant 14 jours avant l'observation.
2		200	50	2,100	20	131	alc.	1,015	7,534	0,987	1,145	0,150	2,084	0,273	
3		200	50	2,090	25	130	alc.	1,014	6,030	0,784	1.076	0,140	2,200	0,286	
4		200	50	2,090	19	140	alc.	1,014	6,028	0,844	1,050	0,147	2,200	0,308	
5		200	50	2,120	30	128	alc.	1,017	8,039	1,029	1,750	0,224	2,797	0,358	
6		200	50	2,140	19	92	alc.	1,017	8,034	0,739	2,250	0,207	2,445	0,225	
7		200	50	2,160	26	115	alc.	1,017	8,539	0,982	2,330	0,268	2,000	0,230	
Totaux					167	842	alc.	7,112	54,751	6,483	11,723	1,361	15,726	1,892	
Moyennes . . .					23	120	alc.	1,016	7,821	0,926	1,674	0,194	2,246	0,270	
8	I	200	50	2,180	24	101	alc.	1,018	9,396	0,949	2,178	0,220	1,891	0,191	Ingestion de 75 ctgr. de thyroïde de chien déshydratée par l'alcool, pulvérisée et incorporée dans la mie de pain.
9	II	200	50	2,190	20	125	alc.	1,015	6,944	0,867	1,632	0,204	2,900	0,362	Ingestion de 60 ctgr.
10	III	200	50	2,220	27	100	alc.	1,016	7,130	0,713	1,650	0,165	2,900	0,290	
11	IV	200	50	2,180	30	130	alc.	1,014	6,800	0,884	1,346	0,175	1,700	0,221	Ingestion de 60 ctgr.
12	V	200	50	2,170	26	128	alc.	1,018	9,343	1,196	1,726	0,221	2,945	0,377	
13	VI	200	50	2,190	27	75	alc.	1,020	10,373	0,778	2,373	0,178	3,600	0,270	Ingestion de 60 ctgr.
Totaux					154	659	alc.	6,101	49,986	5,387	10,905	1,163	15,936	1,711	
Moyennes . . .					25	109	alc.	1,017	8,331	0,897	1,817	0,193	2,656	0,285	

EXPÉRIENCE N° 21. — *Lapin. Hyperthyroïdation par ingestion de tablettes de thyroïde* CHAIX *et* REMY.

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	Nourriture ingérée. Carottes en gr.	Nourriture ingérée. Avoine en gr.	POIDS de l'animal.	FÈCES EN GR.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	URINES de 24 heures. Réaction.	URINES de 24 heures. Densité à 15° C.	URÉE dans les urines. o/oo	URÉE dans les urines. par jour	P_2O_5 dans les urines. o/oo	P_2O_5 dans les urines. par jour	NaCl dans les urines. o/oo	NaCl dans les urines. par jour	OBSERVATIONS.
1		200	50	2,540	17	123	alc.	1,017	10,373	1,276	2,178	0,268	2,576	0,317	Soumis à la ration pendant 17 j. avant l'observation.
2		200	50	2,530	33	115	alc.	1,016	9,591	1,103	2,182	0,251	2,608	0,300	
3		200	50	2,540	24	104	alc.	1,019	12,413	1,291	2,634	0,274	3,076	0,320	
4		200	50	2,520	22	132	alc.	1,015	8,484	1,120	1,750	0,231	3,045	0,402	
5		200	50	2,510	28	126	alc.	1,017	9,825	1,238	2,048	0,258	3,008	0,379	
6		200	50	2,500	19	118	alc.	1,018	11,008	1,299	2,288	0,270	3,372	0,398	
7		200	50	2,520	25	102	alc.	1,020	12,882	1,314	2,911	0,297	3,156	0,322	
8		200	50	2,530	19	109	alc.	1,018	11,422	1,245	2,394	0,261	3,100	0,338	
Totaux					187	929	alc.	8,140	85,998	9,886	18,385	2,110	23,941	2,776	
Moyennes . . .					23	116	alc.	1,017	10,749	1,235	2,298	0,263	2,992	0,347	
9	I	200	50	2,510	23	125	alc.	1,017	10,488	1,311	2,384	0,298	3,144	0,393	Ingestion de 3 tablettes de thyroïde CHAIX et REMY, pulvérisées et incorporées dans la mie de pain.
10	II	200	50	2,450	30	158	alc.	1,016	9,044	1,429	2,265	0,358	3,037	0,480	Ingestion de 5 tablettes.
11	III	200	50	2,320	17	224	alc.	1,014	7,536	1,688	1,919	0,429	2,097	0,470	Ingestion de 10 tablettes.
12	IV	200	50	2,160	22	286	alc.	1,012	5,825	1,666	1,843	0,527	1,615	0,462	Ingestion de 10 tablettes.
Totaux					92	793	alc.	4,059	32,893	6,094	8,411	1,612	9,893	1,805	
Moyennes . . .					23	198	alc.	1,015	8,223	1,523	2,102	0,403	2,473	0,451	
13		200	50	2,200	27	102	alc.	1,020	12,441	1,269	4,019	0,410	3,019	0,308	Le traitement est suspendu.
14		200	50	2,240	22	91	alc.	1,022	14,626	1,331	4,362	0,397	2,285	0,208	
15		200	50	2,290	18	87	alc.	1,022	14,321	1,246	4,045	0,352	2,379	0,207	
16		200	50	2,300	20	120	alc.	1,015	8,475	1,017	2,308	0,277	2,516	0,302	
17		200	50	2,330	26	105	alc.	1,018	10,980	1,153	2,495	0,262	3,019	0,317	L'expérience est suspendue.

EXPÉRIENCE N° 22. — *Lapin. Thyroïdectomie partielle et ingestion de tablettes de thyroïde.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	POIDS de l'animal.	AVOINE EN GR.	CAROTTES EN GR.	N. DANS LA RATION.	FÈCES EN GR.	N. DANS LES FÈCES.	P_2O_5 DANS LES FÈCES.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité	Urée par jour méth. hypobr.	N. dans les urines. méth. Kj.	P_2O_5 dans les urines.	NaCl. dans les urines.	AZOTE des fèces et des urines.	BILAN DE L'AZOTE.	OBSERVATIONS.
1		2,790	50	200	1,3025	15,5	0,2024	0,161	133	alc.	1,021	1,604	0,9872	0,285	0,236	1,1896	+0,1129	Soumis à la ration pendant 21 jours avant l'observation.
2		2,800	50	200	»	20,2	0,2506	0,129	122	alc.	1,020	1,379	0,8391	0,286	0,317	1,0897	+0,2128	
3		2,840	50	200	»	25,7	0,3723	0,206	100	alc.	1,025	1,683	1,0200	0,309	0,266	1,3923	—0,0898	
4		2,815	50	200	»	24,6	0,3695	0,159	110	alc.	1,022	1,589	0,9526	0,336	0,181	1,3221	—0,0196	
5		2,780	50	200	»	29,9	0,4108	0,176	115	alc.	1,019	1,218	0,7128	0,278	0,178	1,1236	+0,1789	
6		2,750	50	200	»	24,7	0,3069	0,149	152	alc.	1,013	1,088	0,6459	0,279	0,288	0,9528	+0,3497	
7		2,800	50	200	»	27,8	0,3745	0,158	122	alc.	1,016	1,165	0,6997	0,326	0,427	1,0742	+0,2283	
8		2,780	50	200	»	20,9	0,2388	0,119	159	alc.	1,014	1,480	0,8876	0,342	0,210	1,1264	+0,1761	
Totaux						189,3	2,5258	1,257	1,013	alc.	8,150	11,206	6,7449	2,441	2,103	9,2707	+1,1493	
Moyennes						23,7	0,3157	0,157	126	alc.	1,018	1,400	0,8431	0,305	0,263	1,1589	+0,1436	
9	1	2,810	50	200	»	31,6	0,4392	0,201	120	alc.	1,020	1,331	0,7761	0,251	0,422	1,2153	+0,0872	A 12 h. matin, ablation des 2 lobes principaux et de la glandule droite.
10	2	2,810	50	200	»	15,9	0,2208	0,098	112	alc.	1,019	0,997	0,5828	0,180	0,655	0,8036	+0,4989	
11	3	2,850	50	200	»	24,6	0,3268	0,161	37,5	alc.	1,025	0,601	0,3569	0,133	0,095	0,6837	+0,6188	
12	4	2,870	50	200	»	25,7	0,3562	0,170	93	alc.	1,021	1,191	0,7223	0,239	0,120	1,0785	+0,2240	
13	5	2,890	50	200	»	31,4	0,4026	0,246	73	alc.	1,014	0,651	0,4039	0,156	0,116	0,8065	+0,4960	
14	6	2,820	50	200	»	27,7	0,3702	0,108	57	alc.	1,027	1,176	0,6742	0,192	0,091	1,0444	+0,2581	
15	7	2,830	50	200	»	17,1	0,2218	0,124	164	alc.	1,013	2,063	1,1611	0,392	0,161	1,3829	—0,0804	
Totaux						174,0	2,3376	1,108	656,5	alc.	7,139	8,010	4,6773	1,543	1,660	7,0149	+2,1026	
Moyennes						24,9	0,3339	0,158	93,8	alc.	1,019	1,144	0,6681	0,220	0,237	1,0021	+0,3004	

EXPÉRIENCE N° 22 (suite). — *Lapin. Thyroïdectomie partielle et ingestion de tablettes de thyroïde.*

JOURS d'observation.	JOURS d'expérimentation.	POIDS de l'animal.	AVOINE EN GR.	CAROTTES EN GR.	N. DANS LA RATION.	FÈCES EN GR.	N. DANS LES FÈCES.	P_2O_5 DANS LES FÈCES.	URINES de 24 heures. Quantité en cc.	Réaction.	Densité.	Urée par jour méth. hypobr.	N. dans les urines. meth. Kj.	P_2O_5 dans les urines.	NaCl dans les urines.	AZOTE des fèces et des urines.	BILAN DE L'AZOTE.	OBSERVATIONS.
16	8	2,850	50	200	»	23,2	0,3157	0,159	115	alc.	1,020	1,444	0,8652	0,229	0,195	1,1809	+0,1216	
17	9	2,860	50	200	»	22,6	0,2608	0,165	88	alc.	1,025	1,216	0,7064	0,255	0,539	0.9672	+0,3353	
18	10	2,830	50	200	»	17,1	0,2084	0,136	142	alc.	1,014	1,320	0,7786	0,276	0,182	0,9870	+0,3155	
19	11	2,830	50	200	»	28,4	0,3762	0,102	136	alc.	1,019	1,434	0,8092	0,214	0,285	1,1854	+0,1171	
20	12	2,835	50	200	»	34,6	0,4308	0,218	125	alc.	1,014	1,099	0,6405	0,204	0,325	1,0713	+0,2312	
21	13	2,820	50	200	»	21,0	0,2406	0,138	133	alc.	1,015	1,136	0,6712	0,279	0,359	0,9118	+0,3907	
Totaux				200	»	146,9	1,8325	0,918	739	alc.	6,107	7,649	4,4711	1,457	1,885	6,3036	+1,5114	
Moyennes				200	»	24,5	0,3054	0,153	123,2	alc.	1,018	1,274	0,7452	0,242	0,314	1,0506	+0,2519	
22	14	2,710	50	200	»	24,0	0,3162	0,140	227	alc.	1,013	1,711	0,9800	0,444	0,590	1,2962	+0,0063	Reçoit 15 tablettes de thyroïde CHAIX ET REMY.
23	15	2,600	50	200	»	26,1	0,3685	0,160	262	alc.	1,013	1,580	0,9294	0,576	1,087	1,2979	+0,0046	Reçoit 15 tablettes.
24	16	2,530	50	200	»	17,8	0,2126	0,131	180	alc.	1,019	1,583	0,9182	0,530	0,540	1,1308	+0,1717	Reçoit 18 tablettes.
Totaux				200	»	67,9	0,8973	0,431	669	alc.	3,045	4,874	2,8276	1,550	2,217	3,7249	+0,1826	
Moyennes				200	»	22,6	0,2991	0,144	223	alc.	1,015	1,625	0,9425	0.516	0,739	1,2416	+0,0609	
25	17	2,580	50	200	»	25,1	0,3109	0,162	95	alc.	1,025	1,364	0,8046	0,355	0,171	1,1155	+0,1870	
26	18	2,590	50	200	»	31,0	0,4256	0,192	122	alc.	1,021	1,490	0,8749	0,387	0,360	1,3005	+0,0020	
27	19	2.590	50	200	»	16,7	0,1925	0,110	128	alc.	1,020	1.550	0,9066	0,374	0,440	1,0991	+0.2034	
28	20	2,620	50	200	»	22,6	0,2658	0,170	97	alc.	1,026	1,460	0,8696	0,302	0,224	1,1354	+0,1671	
29	21	2,650	50	200	»	18,5	0,2306	—	72	alc.	1,018	0,980	—	0,267	0,300	—	—	

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A NANCY.

Recherches expérimentales sur l'anémone pulsatille

PAR LES DOCTEURS

CH. NOËL
Pharmacien de 1e classe.

M. LAMBERT
Professeur agrégé à la faculté de médecine de Nancy.

§ 1. L'anémone pulsatille était connue des anciens médecins et a été fort employée, à diverses époques en thérapeutique. Les premières études physiologiques concernant l'action de cette plante sont dues à ORFILA. Cet auteur reconnaît à l'extrait de pulsatille fraîche une grande toxicité. Appliquée sur la peau, elle détermine une irritation locale énergique. Son absorption détermine rapidement l'insensibilité, l'immobilité, puis la mort. Son action semble se porter surtout sur le système nerveux. Les propriétés toxiques résident dans toutes les parties de la plante fraîche et se perdent par la dessication (1).

BRONIEWSKI (2) considère l'anémone pulsatille comme un toxique dangereux qui agit sur le centre respiratoire en le stimulant tout d'abord, puis en le paralysant. Elle diminue l'activité du cœur et la motilité volontaire. Elle est toxique en infusion à la dose de 10 gr. ou en teinture à la dose de 10—20 gr. Son action serait due à l'anémonine, glucoside extrait par HEYER (3) de l'eau distillée d'anémone. Les symptômes présentés par les animaux intoxiqués par l'anémonine sont semblables à ceux que l'on observe chez les animaux auxquels on a fait absorber de l'infusion ou de la teinture d'anémone : dyspnée croissante, ralentissement des mou-

(1) ORFILA : Traité des poisons, 1826, t. I, p. 732; 1852, t. II, p. 150.
(2) BRONIEWSKI : *Zur Erkenntniss der Pulsatilla,* Berlin 1881 ; St. Pétersbourg 1883.
(3) HEYER : Chemisch. Journal von Crelt, 1852, t. II, p. 102.

vements du cœur, torpeur, paralysie. La mort survient en 24 heures chez le chien sous l'influence de 2 gr. d'anémonine. Les doses d'anémonine variant entre 1 et 10 centigr. tuent la grenouille en des temps variant entre 1 et 24 heures.

D'après DRAGENDORFF (1), l'anémonine agit chez la grenouille en ralentissant la respiration, qui devient ensuite irrégulière. Les mouvements volontaires sont abolis, l'irritabilité réflexe est peu altérée : l'action irritante locale est inconstante; tantôt l'application d'anémonine sur la peau ne produit rien, tantôt elle détermine de l'érythème ou la formation de phlyctènes.

BRONDGEEST (2) a étudié l'action physiologique de l'anémonine sur la grenouille et le lapin. A la dose de 20—30 milligr., elle abolit chez la grenouille les mouvements volontaires, détermine des convulsions, la paralysie et la mort. L'action semble se porter surtout sur le système nerveux central, car pendant la période de paralysie complète on peut encore obtenir des mouvements réflexes à l'aide de fortes excitations. L'anémonine n'exercerait pas d'action sur les nerfs moteurs ni sur les muscles. Les mouvements du cœur ne sont que peu affaiblis. Chez le lapin, la dose toxique est de 15 centigr. par kilogr. en injection intraveineuse.

Plus récemment, NOLA (3) a étudié l'action de l'anémonine sur divers animaux. Chez la grenouille, la dose mortelle minima est de 5 milligrammes. On observe de la paralysie avec intégrité des réflexes, de la paralysie, puis des convulsions. Comme effets secondaires, il se produit quelquefois un changement de coloration de la peau qui devient bronzée et s'obscurcit, de la cyanose des extrémités et de l'œdème de la langue.

Le chien présente une très grande résistance envers l'anémonine. Une injection intraveineuse de 50 centigrammes de ce poison n'amène chez un chien de 5 kilogr. que du vomissement et un peu de torpeur.

Chez le lapin, la dose toxique est de 15 à 20 centigrammes, chez le cobaye de 5 centigrammes.

Les fonctions respiratoire et cardiaque, d'abord peu modifiées, sont ensuite fortement déprimées. La mort a lieu par asphyxie; le cœur continue à battre pendant 15 à 20 minutes après l'arrêt respiratoire.

On peut distinguer, d'après NOLA, trois périodes dans l'empoisonnement

---

(1) DRAGENDORFF : Manuel de Toxicologie, trad. Gautier, 1886.

(2) BRONDGEEST : *Anemonine en hare werking op het dierlijk organisme.* Feestbundel F. C. Donders, Amsterdam 1888, p. 231.

(3) NOLA : *Ricerche farmacologice sull' azione della Anemonina.* Gazz. d. Osp. Milano, 1895.

anémonique. Une première période, d'hypnose, est produite par l'action du poison sur le cerveau. Vient ensuite une période de paralysie dans laquelle les réflexes sont au début conservés, puis abolis. Cette paralysie est d'origine centrale, par action sur le cerveau d'abord et ensuite sur la moelle. Enfin, la troisième période, qui n'est pas constante, est caractérisée par des convulsions d'origine bulbaire.

L'anémonine n'est pas la seule substance active que l'on ait extraite de l'anémone pulsatille. Les propriétés de cette plante seraient dues, au moins en partie, d'après PIFFARD(1) et BASINER(2), à un principe âcre, cristallisable, volatil, de réaction neutre : l'anémonol. Appliqué sur la langue, il produit une sensation de piqûre. Il a une action irritative analogue à celle de la cantharide. L'estomac et le duodénum sont fortement injectés, le foie et le cerveau sont hyperémiés.

Cependant on admet généralement que la pulsatille doit son activité à l'anémonine. Comme les préparations de la plante fraîche ont été peu étudiées, et que les résultats obtenus avec l'anémonine par les différents expérimentateurs ne sont pas complètement concordants, nous avons étudié comparativement l'action des extraits de plante et de l'anémonine.

§ 2. Nous nous sommes servis pour nos expériences d'anémonines commerciales de diverses provenances. Ces anémonines sont obtenues à l'aide de deux procédés différents.

Le premier est celui qui a servi à HEYER, qui le premier a isolé l'anémonine. De l'eau distillée d'anémone pulsatille fraîche est abandonnée à elle-même pendant plusieurs semaines. Elle laisse déposer au bout de ce temps des cristaux d'anémonine sous forme de lamelles blanches. Ces cristaux sont dissous à plusieurs reprises dans l'alcool et purifiés par des cristallisations successives.

L'anémonine ainsi obtenue se présente sous la forme de cristaux incolores, inodores, neutres au tournesol, peu solubles dans l'eau et l'éther, plus solubles dans l'alcool, surtout à chaud.

Un second mode de préparation a été indiqué en 1889 par DUPUY(3). L'eau distillée de plante fraîche est agitée avec un dixième de chloroforme et le contact est maintenu pendant quelques heures. On décante et on distille le chloroforme, le résidu est additionné d'alcool fort, chauffé et abandonné à la cristallisation.

---

(1) PIFFARD : *Concerning Pulsatilla and other matters.* Med. Rec. N. Y. 1878, t. XIII, p. 204.

(2) BASINER : *Die Vergiftung mit Anemonin.* Diss. Dorpat, 1881.

(3) DUPUY : Traité des Alcaloïdes. Paris, 1889, t. I, p. 161.



L'anémonine présente, sous l'influence de la potasse, une réaction de coloration indiquée par DRAGENDORFF. Les cristaux imbibés d'une solution alcoolique de potasse au dixième prennent une belle teinte orangée avec reflets rosés sur les bords. Cette couleur persiste quelques heures, puis va en s'atténuant pour disparaître au bout d'environ 6 heures. A chaud, la coloration serait différente. Chauffée pendant longtemps avec la solution alcoolique de potasse, puis abandonnée sur des verres de montre à la température ordinaire, l'anémonine donnerait un résidu violet ou rougeâtre.

L'anémonine a pour formule $C_{15}H_{12}O_6$ suivant HEYER. BECKURTS(1) lui attribue la formule $C_{10}H_8O_4$; mais il semble avoir étudié un produit différent de celui de HEYER. Il offrirait, contrairement à ce dernier, une odeur aromatique et une saveur très âcre.

L'anémonine ne préexiste pas dans l'eau distillée d'anémone. Celle-ci contient une huile âcre, l'anémonol, qui produit l'anémonine, sans doute par des oxydations successives. L'anémonine peut se décomposer en acide anémonique, par exemple sous l'influence des alcalis.

Ce mode de production de l'anémonine, ainsi que la diversité des procédés de préparation, fait que l'on obtient un corps plus ou moins pur. On s'explique les différences d'aspect et de propriétés que présentent les divers échantillons d'anémonine et la diversité des résultats obtenus par les expérimentateurs qui l'ont employée.

Nous nous sommes servis pour nos expériences de solutions d'anémonine dans l'eau salée, à raison de 2,50 gr. d'anémonine et 2,50 gr. de chlorure de sodium pour 100 centimètres cubes de liquide.

Nous avons employé comparativement diverses préparations d'anémone pulsatille, l'anémonol n'ayant pas encore été isolé à l'état de pureté.

Ces préparations consistaient soit en un suc obtenu en triturant 100 gr. de feuilles et fleurs de plante fraîche avec 200 gr. d'eau distillée, puis pressant et filtrant; soit en une infusion dans les proportions de 50 %. Mais ces liquides ne se conservent pas et laissent déposer des produits floconneux au bout d'une dizaine de jours. Ils doivent être renouvelés fréquemment et ne peuvent pas être obtenus en toutes saisons. Comme d'autre part les préparations de plante sèche n'ont, ainsi que nous l'avons constaté, qu'une activité presque nulle, nous nous sommes servis de l'extrait d'alcoolature. L'alcoolature préparée avec parties égales de feuilles et fleurs fraîches et d'alcool à 90° est d'une conservation parfaite et renferme tous les principes actifs de la plante. Une certaine quantité de cette

(1) BECKURTS : Arch. der Pharm. 1892, p. 182.

alcoolature est distillée au bain-marie dans une cornue de verre jusqu'à ce que l'alcool ne passe plus. Il reste dans la cornue un liquide foncé, troublé, laissant surnager par le repos des gouttelettes huileuses vert foncé et reprenant rapidement toute son homogénéité par l'agitation. Cet extrait représente sensiblement le double de son poids d'anémone; l'infusion et le suc de plante fraîche représentent les principes actifs de la moitié de leur poids de plante.

§ 3. *Expériences.* — *Anémonine.* — La toxicité de l'anémonine, variable suivant les échantillons examinés, est, d'une manière générale, relativement faible, son action est lente. Des doses inférieures à 1 centigr. n'amènent aucun accident chez des grenouilles d'un poids moyen de 40 à 70 gr. *(R. esculenta et R. temporaria).* A la dose de 25 milligr. la mort arrive au bout de 7 à 24 heures; à la dose de 10 centigr., au bout de 4 à 12 heures.

Le cobaye et le lapin sont plus sensibles que la grenouille à l'action de l'anémonine; le chien, au contraire, fait qui a déjà été signalé, offre une grande résistance vis-à-vis de ce poison.

Un cobaye de 750 gr. est tué en 12 heures par une injection hypodermique de 10 centigr. d'anémonine. La dose mortelle, chez le lapin, est de 12 à 15 centigr. par kilogr. d'animal. Par contre, chez le chien nous avons pu injecter des doses très fortes d'anémonine sans déterminer le moindre accident. Une injection intraveineuse de 40 centigr. d'anémonine faite à un jeune chien de 2 kilogr. 500 gr. le laissa en parfaite santé.

Les symptômes présentés par les animaux intoxiqués consistent principalement en de la torpeur, de la parésie, puis de la paralysie. Ces symptômes apparaissent d'une manière plus ou moins rapide. Ils ne se sont jamais manifestés, chez les grenouilles, même après injection de très fortes quantités de substance, avant 40 minutes. Avec des doses de 25 milligr. la parésie survient au bout de 6 à 12 heures. L'animal se tient immobile, les yeux fermés, les membres ramassés et la tête basse. Puis les pattes postérieures s'étendent et s'immobilisent. Quand l'animal cherche à se mouvoir avec les pattes antérieures, il les traîne derrière lui. Au bout d'un temps plus ou moins long, les membres antérieurs sont pris à leur tour et la paralysie est généralisée. Cette phase dure plusieurs heures. Au début, et pendant un certain temps, les réflexes conservent leur intégrité, l'animal réagit aussi fortement qu'à l'état normal, les mouvements volontaires seuls n'existent plus. Puis peu à peu les réflexes sont diminués, et des excitations plus fortes sont nécessaires pour les produire, ils s'affaiblissent progressivement, la respiration est abolie. L'animal semble mort; cependant le cœur continue à battre encore pendant quelque temps.

Tel est l'ensemble des phénomènes que présentent le plus généralement les grenouilles auxquelles on injecte de l'anémonine. Mais dans quelques cas on voit survenir des convulsions toniques ou cloniques, soit au début de la période de paralysie, après une parésie plus ou moins longue, soit d'emblée, sans aucun autre symptôme, de 12 à 24 heures après l'injection. Certains échantillons d'anémonine produisaient ces convulsions à doses faibles, d'autres ne les provoquaient qu'à doses très fortes.

Contrairement aux phénomènes paralytiques, la contracture débute par les membres supérieurs et les muscles du cou. Dans certains cas cette contracture s'accompagne de secousses tétaniques plus ou moins violentes limitées à un membre ou généralisées.

Expériences. I. — Grenouille T. F. 79 gr. A 3 heures, injection dans le sac lymphatique dorsal de 10 centigr. d'anémonine. Période d'excitation, puis de somnolence. A 3 h. 40, l'animal est parésié, les réflexes persistent. A 3 h. 42, accès tétanique généralisé, puis paralysie avec diminution des réflexes. Les mouvements respiratoires sont abolis, le cœur bat lentement. A 4 h. 50 les réflexes sont à peu près abolis. Le cœur se ralentit de plus en plus. Morte dans la nuit.

II. — Grenouille E. M. 55 gr. A 3 heures, injection de 25 centigr. d'anémonine. Aucun phénomène le jour ni le lendemain dans la matinée. A 3 heures, elle est prise d'accès tétaniques violents, se paralyse et meurt à 3 h. 55.

Les effets produits par l'anémonine sont dûs à une action de cette substance sur le système nerveux central. Les muscles et les nerfs moteurs ne sont pas influencés. Si l'on fait une injection d'anémonine chez une grenouille à qui l'on a ligaturé une patte en ne comprenant pas le nerf dans la ligature, on voit la paralysie se montrer en même temps dans les deux pattes. L'excitabilité des nerfs et des muscles interrogée comparativement du côté empoisonné et du côté sain ne montre pas d'autres différences que celles qui résultent de la ligature. Nous avons comparé un grand nombre de fois à ce point de vue des grenouilles normales et des grenouilles intoxiquées par l'anémonine. Nous enregistrions en même temps les courbes myographiques de l'animal empoisonné et de l'animal témoin. Les excitations provoquées par des chocs d'induction étaient portées soit sur le nerf soit sur le muscle. Les courbes de secousses et de fatigue que nous avons obtenues sont tout à fait analogues.

L'anémonine agit tout d'abord sur les centres nerveux supérieurs, puis sur la moelle. Son action ne se limite pas aux phénomènes de sensibilité et de motilité.

Chez la grenouille, la respiration est ralentie presque immédiatement après l'injection, même avec de faibles doses; puis elle acquiert de nouveau assez rapidement son rythme normal. Avec de fortes doses, on observe

des alternatives de ralentissement et d'arrêt respiratoire. Chez le chien et le lapin nous n'avons noté aucune modification du rythme ou de l'amplitude de la respiration après injections intraveineuses d'anémonine. A dose mortelle, il se produit à la fin du stade de paralysie un ralentissement, puis un arrêt respiratoire qui amène la mort.

Le cœur est également ralenti sous l'influence de l'anémonine par un mécanisme central. Nous n'avons jamais constaté de modifications dans le fonctionnement du cœur après instillation directe sur le cœur mis à nu chez la grenouille. Au contraire, après injection de fortes doses, on observe un ralentissement parfois entrecoupé par de courtes périodes d'accélération. La même chose s'observe chez les animaux à sang chaud. Le tracé supérieur de la Pl. I montre l'effet produit sur le cœur chez le chien après injection lente de 10 centigr. d'anémonine. On voit la pression augmenter légèrement, le cœur présenter tout d'abord quelques irrégularités et quelques défaillances, puis être accéléré, le volume du rein (tracé inférieur) suit la pression sanguine. Ces effets sont passagers et souvent moins marqués que dans l'exemple que nous donnons ici. Ils ne se produisent pas chez un animal à pneumogastriques sectionnés.

L'action locale de l'anémonine est à peu près nulle. A plusieurs reprises nous avons appliqué sur l'avant-bras de différentes personnes un tampon de coton hydrophile imbibé de diverses solutions d'anémonine, recouvert de taffetas gommé et laissé 6 heures en place. Il ne se produit aucune sensation de cuisson quand on enlève le pansement, la peau est presque toujours normale; on ne note qu'exceptionnellement une légère rougeur, rapidement disparue.

Les grenouilles ne présentent aucun changement de coloration de la peau à l'endroit de la piqûre.

En comparant nos résultats avec ceux qui ont été publiés par les auteurs, nous voyons que les diverses anémonines que nous avons employées semblent moins actives que celles de Nola et de Broniewski. Les diverses phases de l'empoisonnement se succèdent avec plus de lenteur, quoique les doses employées soient généralement plus fortes : leur coefficient de toxicité est aussi moins élevé. Ainsi Broniewski observe la mort en une heure avec 10 centigr. d'anémonine, tandis qu'avec la même dose, il nous faut de 4 à 12 heures pour obtenir le même résultat. Dans ses expériences, la mort arrive en 24 heures avec 1 centigr. de poison; nous avons vu que la même dose a laissé survivre nos grenouilles.

Nola indique comme dose mortelle minima 5 milligr., c'est-à-dire le quart environ de celle que nous avons trouvée.



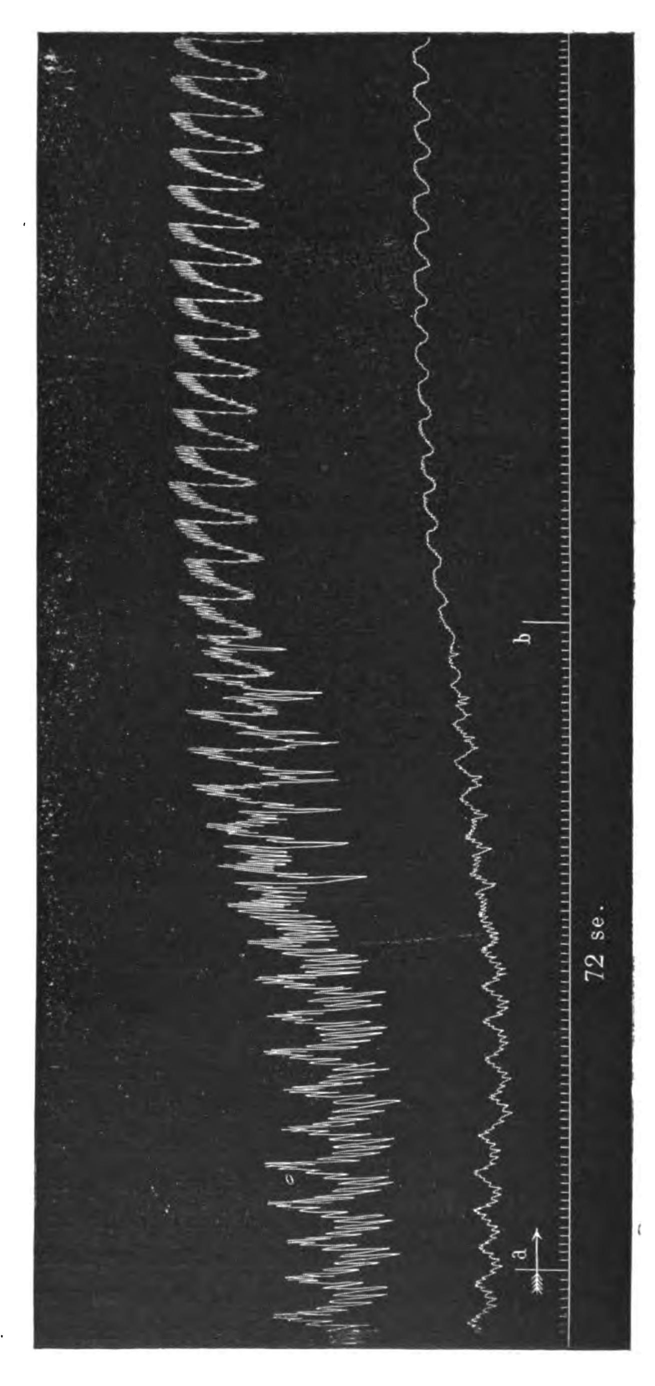


Planche I. — Tracé supérieur : pression carotidienne. — Tracé inférieur : volume du rein. — Abscisse : temps en secondes.

Le coefficient de toxicité indiqué par BRONDGEEST pour le lapin est sensiblement égal au nôtre : 15 centigr. par kilogr. d'animal.

BRONIEWSKI indique un ralentissement du cœur et de la respiration que BRONDGEEST et NOLA n'ont pas observé. Nous avons vu, dans nos expériences, les doses élevées produire ce ralentissement chez la grenouille, tandis que les mêmes fonctions sont atteintes à un moindre degré chez les animaux supérieurs. BRONIEWSKI ne parle pas de la phase convulsive que nous avons notée nous-mêmes dans quelques observations.

Les divergences observées nous semblent tenir à des différences dans la pureté des divers échantillons d'anémonine suivant leur provenance et leur mode de préparation.

Préparations d'anémone pulsatille. — La dose toxique limite pour la grenouille correspond à environ 2 grammes d'anémone. Les animaux résistent dans les deux tiers des cas; dans l'autre tiers ils succombent après 24 à 36 heures.

Des doses correspondant à 4 grammes de plante amènent toujours la mort dans les 24 heures.

Les cobayes succombent en 24 à 36 heures à l'injection souscutanée d'une dose de préparation correspondant à 2 gr. de plante. La mort arrive par arrêt respiratoire. La dose toxique est d'environ 3 à 4 gr. d'anémone par kilogr. d'animal.

Pour le lapin elle est, dans le même temps, de 5 à 6 gr. Nous avons obtenu l'intoxication aiguë et la mort en une heure et demie par l'injection intraveineuse du principe actif de 50 gr. de plante par kilogr. d'animal.

Chez le chien, l'injection intraveineuse du principe actif de 10 gr. d'anémone pulsatille par kilogr. d'animal n'amène pas la mort; l'immunité du chien semble donc exister aussi bien vis-à-vis de la plante fraîche que de l'anémonine.

Expériences. I. — Lapin de 3500 gr.

Les pulsations cardiaques sont enregistrées au moyen d'une pointe enfoncée dans le cœur et reliée à un tambour de Marey. La respiration est prise au pneumographe. Environ 200 pulsations cardiaques et 27 respirations par minute.

Dans la veine jugulaire nous commençons à 3 h. 12 une injection d'extrait d'anémone pulsatille à raison d'un centimétre cube par minute. A 3 h. 26 le cœur est ralenti et ne bat plus que 150 pulsations par minute. Accélération passagère de la respiration (40 par minute), qui devient ensuite superficielle et même s'arrête à certains moments.

Après l'injection de 16 centimètres cubes, anesthésie avec absence complète de réflexes.

Le cœur revient bientôt à 200 pulsations et s'y maintient pendant toute la durée de l'expérience. La respiration revient aussi à son rythme primitif, puis s'accélère progressivement jusqu'à devenir extrêmement rapide.



Au bout d'une heure d'expérience, c'est-à-dire après l'injection de 60 centim. cubes d'extrait, l'animal présente de temps en temps des secousses généralisées de peu de durée. La mort arrive après injection de 88 centimètres cubes d'extrait représentant les principes actifs de 176 gr. d'anémone pulsatille fraîche. Les conduits aériens sont obstrués par une sécrétion bronchique extrêmement abondante.

II. — Chien bâtard de 2500 gr., anesthésié avec 25 milligr. de morphine. Enregistrement de la respiration au pneumographe. Une aiguille enfoncée dans le cœur et reliée à un tambour enregistreur donne le tracé cardiaque. — 15 respirations par minute, 68 pulsations cardiaques.

Nous injectons lentement et d'une façon continue dans la veine fémorale droite 50 centimètres cubes de suc alcoolisé de pulsatille fraîche. L'opération dure une heure. Le cœur se ralentit peu à peu, les battements restant réguliers, les pulsations tombent à 58 par minute. La respiration est normale. Puis le cœur s'accélère, tandis que la respiration se ralentit (11 par minute) en augmentant d'amplitude.

A la fin de l'injection, l'animal se réveille et pousse quelques cris. Le cœur à ce moment bat 82 pulsations à la minute. Nous enlevons l'aiguille du cœur, ligaturons la veine, suturons la plaie et l'animal est reporté au chenil à 5 heures du soir. Les urines de la nuit sont recueillies et examinées.

Volume : 270 centimètres cubes; réaction neutre; couleur jaune foncé. Traces non dosables d'albumine; pas de réduction de la liqueur de Barreswill. Densité à 15° : 1010. Aucun dépôt ni sédiment; pas de matières colorantes étrangères.

Le matin l'animal a repris toutes les apparences de la santé et continue à se bien porter.

L'action produite sur le système nerveux par les préparations d'anémone pulsatille est analogue à celle de l'anémonine, mais se manifeste avec beaucoup plus d'activité.

Une dose correspondant à 2 gr. de plante produit chez la grenouille de la somnolence presque immédiatement après l'injection, et de la paralysie de 30 minutes à une heure après. Des doses représentant 6 gr. de plante amènent une paralysie immédiate des membres postérieurs; les réflexes sont abolis très rapidement dans les membres atteints. Puis la paralysie se généralise et la mort apparente survient en moins d'une heure.

Soit avant la paralysie complète, soit pendant ou à la fin de cette période, il survient habituellement des convulsions toniques et cloniques débutant par les pattes antérieures et le cou. Quand ce phénomène se produit, l'animal succombe toujours, les membres restant en contracture.

Dans nos expériences sur les cobayes et les lapins avec de faibles doses, nous observons une parésie passagère. Les doses plus fortes amènent la paralysie des membres postérieurs, puis la paralysie généralisée avec abolition de tous les réflexes. Avec les doses mortelles, nous avons observé des secousses tétaniques et des contractures à la fin de la période paralytique.

Les symptômes produits reconnaissent surtout une cause centrale; mais le système musculaire est également atteint par le poison. Il est facile de s'en assurer en injectant une dose assez forte de solution dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille dont une cuisse a été ligaturée à l'exception du nerf. Si, au bout de quelques instants, on excite les deux nerfs sciatiques, on voit que la réaction est sensiblement diminuée du côté non lié. L'excitation directe des muscles montre que ceux de la patte liée réagissent beaucoup plus que ceux de la patte non liée. Les mêmes résultats sont fournis par la comparaison de l'excitabilité musculaire d'une grenouille intoxiquée et d'un animal témoin.

L'injection de préparations d'anémone produit généralement un ralentissement de la respiration. Chez la grenouille ce ralentissement est, avec un peu de torpeur, le seul effet produit par de faibles doses. A doses plus fortes on observe un arrêt complet de la respiration. Chez les lapins, les cobayes et les chiens ce ralentissement se produit, entrecoupé de périodes d'arrêt sous l'influence de doses faibles pour les deux premières espèces, de doses plus fortes pour le chien. Puis les mouvements respiratoires s'accélèrent de plus en plus, de manière à atteindre et à dépasser le rythme primitif.

L'anémone a sur le cœur de la grenouille une action très énergique. L'instillation de quelques gouttes de préparation amène un ralentissement très prononcé et très rapide. Les tracés ci-joints (Pl. II) donnent un exemple de ce ralentissement. On voit qu'après deux minutes seulement d'action de l'extrait d'alcoolature, les battements du cœur ont une rapidité moitié moindre; le ralentissement continue à augmenter; il est notablement plus considérable au bout de 5 minutes. Si la dose de poison n'est pas trop forte, l'effet est passager et le cœur acquiert de nouveau son rythme primitif. Dans le cas contraire, le ralentissement augmente de plus en plus et le cœur finit par s'arrêter en diastole.

Très souvent, outre le ralentissement, on note un effet particulier sur le ventricule. Tandis que l'oreillette garde son rythme régulier, certaines systoles ventriculaires s'affaiblissent (généralement une sur deux); l'affaiblissement augmente et peut aller jusqu'à l'avortement complet. Ce phénomène n'est pas un signe de la mort du cœur, car on peut voir celui-ci acquérir de nouveau après quelque temps sa régularité primitive.

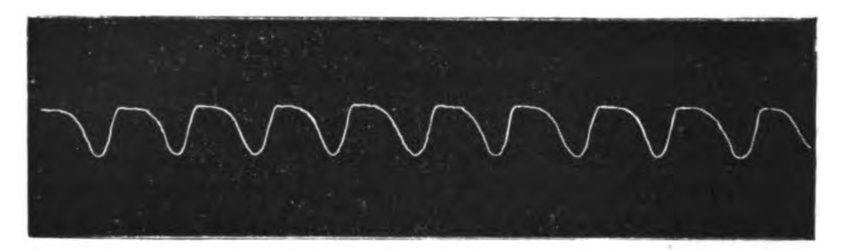
On observe le même effet cardiaque chez la grenouille sous l'influence des préparations d'anémone données par la voie souscutanée.

Chez les cobayes, les lapins et les chiens, l'injection d'anémone pulsatille à dose peu élevée provoque un ralentissement passager du cœur. Puis

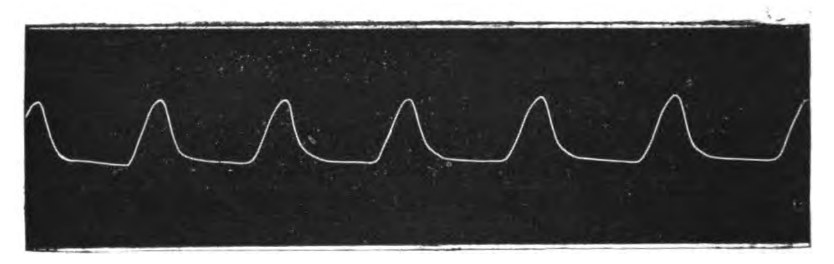
les pulsations reviennent au chiffre normal et s'y maintiennent jusqu'à la mort.

Chez le chien, l'injection de fortes doses ralentit tout d'abord le cœur puis l'accélère légèrement.

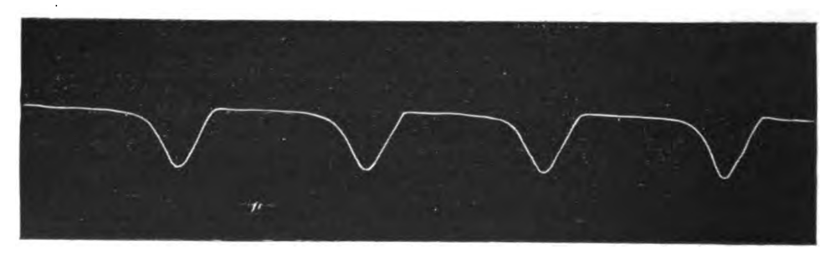
Les préparations d'anémone ont une action vasoconstrictive très



Tracé normal du cœur de la grenouille en expérience.



2 minutes après l'instillation (même vitesse du cylindre).



5 minutes après (même vitesse du cylindre).

Pl. II. — Paralysie progressive du cœur par instillation de quelques gouttes d'extrait d'alcoolature d'anémone pulsatille.

énergique. Sous l'influence d'injections intraveineuses, on voit le volume du rein et des testicules diminuer notablement, tandis que la pression carotidienne augmente. Le tracé inférieur de la Pl. III donne un exemple de cette vaso-constriction chez le chien. De a en b, on a fait en 1 minute 25 secondes une injection de 4 centimètres cubes d'extrait d'alcoolature



d'anémone pulsatille. Peu de temps après le début de l'injection, la pression carotidienne augmente (tracé supérieur), le volume du rein diminue de plus en plus pour remonter lentement après la fin de l'injection. Nous avons constamment observé ce fait avec les diverses préparations d'anémone pulsatille. L'anémonine ne nous l'a jamais donné.

Cet effet vasoconstricteur est également prouvé par des observations thermométriques prises simultanément dans le rectum, la veine cave supérieure et l'aisselle. A la suite d'une injection intraveineuse d'extrait d'alcoolature on observe une augmentation de la température périphérique et une diminution de la température centrale. Les thermomètres du rectum et de la veine cave baissent tandis que celui de l'aisselle monte. L'exploration thermique confirme donc l'exploration volumétrique.

Expériences. I. — Chien roquet, 6500 gr. Curarisé à limite. Respiration artificielle.

La pression carotidienne gauche est enregistrée à l'aide du manomètre de Marey, le volume du rein gauche par l'appareil d'Hallion et Comte. Canule dans la veine fémorale gauche, par laquelle nous faisons lentement des injections de 4 centimètres cubes de diverses préparations ; ces injections sont faites en une minute et demie environ.

A 2 h. 20, première injection de 4 centimètres cubes de suc alcoolisé. Diminution très sensible du volume du rein, persistant plus de 2 minutes. La pression carotidienne augmente légèrement, puis revient à son état primitif.

A 2 h. 35, deuxième injection de 4 cc. du même liquide ; mêmes effets.

A 2 h. 55, injection de 4 cc. de solution salée d'anémonine ; la pression carotidienne augmente légèrement, le volume du rein augmente parallèlement.

A 3 h. 10, nouvelle injection de 4 cc. de suc alcoolisé, le volume du rein diminue.

II. — Chienne épagneule, 5500 gr. Curarisée à limite. Enregistrement de la pression carotidienne et du volume du rein comme précédemment.

A 3 h. 50 injection par la veine saphène de 10 centigr. d'anémonine en solution salée. Augmentation de la pression sanguine, augmentation parallèle du volume du rein (Pl. I).

A 4 h. 10, injection en 1 minute 25 secondes de 4 cc. d'extrait d'alcoolature. Augmentation de la pression sanguine et diminution de volume du rein (Pl. III).

Les deux injections précédentes répétées de nouveau donnent des résultats identiques.

III. — Chien roquet, 8000 gr. Curarisé à limite. Canule dans la veine saphène externe, un thermomètre est introduit par la jugulaire dans la veine cave, un autre sous l'aisselle droite, un troisième dans le rectum.

Les températures sont notées en même temps, puis on pousse lentement dans la saphène une injection de 4 cc. d'extrait.

TEMPÉRATURES.

	Aisselle.	Rectum.	Veine cave.
Avant l'injection	36°,2	38°,4	37°,68
A la fin de l'injection	36°,4	38°,2	37°,64
2 minutes après	35°,9	38°,2	37°,68

Des appareils à volume sont placés sur les testicules, la patte postérieure gauche et



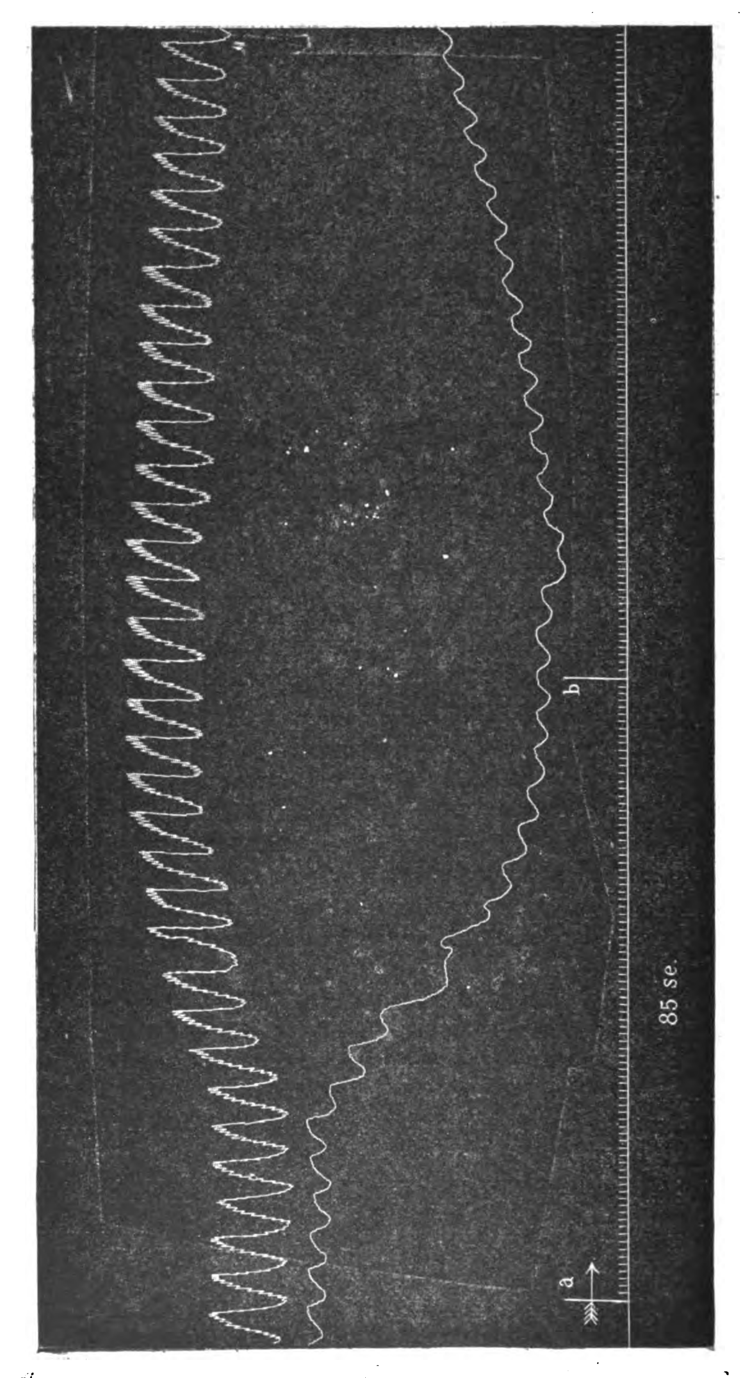


Planche III. Tracé supérieur : pression carotidienne. — Tracé inférieur : volume du rein. — Abscisse : temps en secondes.

la langue. Sous l'influence d'une nouvelle injection de 4 cc. d'extrait, faite en 1 minute 25 secondes, le volume des testicules diminue, ceux de la langue et de la patte augmentent.

Les diverses préparations d'anémone ont une action irritante locale très prononcée. En appliquant sur la peau un tampon de coton qui en était imbibé et l'y laissant à demeure pendant quelque temps, nous avons constamment observé de l'érythème suivi de vésication, sans douleur bien appréciable. Assez souvent, en injectant nos solutions dans la cuisse des grenouilles, nous avons observé soit des érosions, soit des taches noirâtres analogues à des brûlures à l'endroit de la piqûre. Chez les cobayes nous avons constamment observé une induration consécutive à l'injection, persistant plusieurs jours, et une fois un phlegmon de la paroi abdominale, qui a guéri spontanément.

§ 4. On voit d'après ce qui précède qu'il existe des différences assez grandes, au point de vue de leur action physiologique, entre l'anémonine et les préparations de plante fraîche que nous avons étudiées.

Il y a tout d'abord une différence d'activité. L'anémonine est un produit relativement peu toxique. La dose mortelle minima est pour le cobaye d'environ 12 à 13 centigr. par kilogr. Si l'on admet que le rendement de l'anémone pulsatille en anémonine est d'environ 1 pour 1000, 12 à 13 centigr. d'anémonine représentent la valeur de 120 à 130 gr. de plante. Or, la dose mortelle des diverses préparations est, dans les mêmes conditions, de 3 à 4 gr. par kilogr. Ces préparations ont donc une activité bien supérieure à celle de l'anémonine.

Si toutes deux ont sur le système nerveux une action analogue, en produisant de la torpeur et de la paralysie, la plante n'en possède pas moins une action plus rapide et plus énergique. Les accidents convulsifs sont provoqués d'une manière constante par la plante, irrégulièrement par l'anémonine, si bien que dans ces cas on pourrait suspecter la perfection de sa purification.

Tandis que l'anémone pulsatille est un poison musculaire énergique, l'anémonine n'a aucune action sur le muscle. Le muscle cardiaque est paralysé par la première, il n'est pas atteint par la seconde. Enfin, l'une jouit de propriétés vasoconstrictives que l'autre ne possède pas.

Sans parler de l'action irritante, les différences sont assez accusées pour que l'on ne juge pas exclusivement la plante par l'anémonine et pour que l'anémone pulsatille puisse avoir, si elle réussit à sortir de la défaveur dans laquelle elle est tombée aujourd'hui en thérapeutique, des applications différentes de celles de son glucoside.

L'un de nous(1) a employé chez l'homme l'alcoolature d'anémone, la seule préparation qui garde pendant longtemps les propriétés de la plante fraîche. Elle peut être donnée sans inconvénient à la dose de 5 à 10 gr. et plus. Elle semble avoir d'heureux effets dans le traitement des troubles de la menstruation et surtout dans l'épididymite. Peut-être, ces effets que l'on n'observe pas avec l'anémonine sont-ils liés dans une certaine mesure à l'action de la plante sur le système vasomoteur.

Nancy, 8 septembre 1897.

(1) NOËL : *Contribution à l'étude médicale de l'anémone pulsatille.* Thèse de Nancy, 1897.



Pieter Cornelis Plugge

PROFESSEUR DE PHARMACIE ET DE TOXICOLOGIE A L'UNIVERSITÉ DE GRONINGUE

né à Middelbourg le 12 avril 1847, décédé à Buitenzorg (Java), le 29 juin 1897.

P. C. PLUGGE.

Les *Archives de Pharmacodynamie* viennent de subir une perte douloureuse en la personne du professeur P. C. PLUGGE, membre du comité de rédaction. En même temps que nous reproduisons son portrait en simili-gravure, nous donnons ci-dessous une notice biographique de ce savant, ainsi que la liste chronologique de ses travaux.

PIETER CORNELIS PLUGGE naquit le 12 avril 1847, à Middelbourg, capitale de la Zélande, province de la Hollande. Après des études classiques et d'histoire naturelle dans sa ville natale, il alla étudier la pharmacie à l'Atheneum d'Amsterdam et obtint devant la commission siégeant à Leyde le diplôme de pharmacien, le 28 décembre 1868.

Le simple exercice de la pharmacie n'était point fait pour satisfaire ses idées, ni ses dispositions : il se décida à conquérir le grade de docteur en phil. nat. et choisit la chimie comme branche spéciale. Le professeur GUNNING, d'Amsterdam, l'accueillit comme assistant volontaire dans son laboratoire privé; la direction personnelle et la fréquentation de ce chimiste distingué exercèrent une influence considérable sur le développement scientifique de PLUGGE. Cette place n'étant pas rétribuée, le jeune assistant donnait, pour se subvenir, des leçons particulières de botanique et de chimie. Mais cet enseignement privé lui distrayait la majeure partie de son temps : il demanda bientôt et obtint la place d'assistant à l'institut de physiologie à Groningue, fonction qu'il occupa de 1870 à 1876.

C'est ici que le jeune savant se distingua par son ardeur au travail et ses aptitudes spéciales : le temps qui demeure libre en dehors de ses fonctions, il le consacre à la préparation de ses examens, à l'étude de la physiologie et surtout à des recherches personnelles. Répondant à la question posée par la Faculté de médecine d'Amsterdam sur l'*action antiseptique de l'acide phénique,* son mémoire obtint la plus haute récompense, la médaille d'or. Le 27 septembre 1876 il fut promu Dr phil. nat. après une dissertation portant pour titre : « *Bijdrage tot de kennis der Photochemie* ».

Sitôt après sa promotion, le 8 octobre, il part de Marseille pour

Tokio (Japon); il avait accepté, en effet, les propositions du gouvernement japonais qui lui offrait la place de directeur du laboratoire Shiyakujio à Tokio et de conseiller pour les questions de chimie et d'hygiène. Sa principale occupation dans cette nouvelle place consistait à analyser les échantillons de drogues et de produits chimiques envoyés par les commerçants indigènes, la marchandise ne pouvant être livrée définitivement par les agents et les fabricants étrangers qu'après avis favorable délivré par le laboratoire. Pour donner une idée du travail qui lui était imposé de ce chef, il suffira de dire que PLUGGE était aidé dans cette besogne par une trentaine d'assistants.

Entretemps, l'on revisait en Hollande le régime de l'enseignement supérieur, et, entre autres innovations, l'on créait le doctorat en pharmacie, ce qui exigeait l'institution de nouveaux cours et la création de laboratoires dans les universités du pays.

Le 12 avril 1878 (donc précisément le jour de son 31e anniversaire), PLUGGE fut nommé professeur à la Faculté de philosophie et sciences de Groningue et chargé de l'enseignement de la pharmacie et de la toxicologie. Comme la place de directeur au laboratoire de Shigakujio, quelque intéressante et lucrative qu'elle fut, ne lui laissait pas de loisirs pour des recherches personnelles, PLUGGE fut heureux de rentrer dans la carrière académique; en juin 1878 il quittait le Japon et rentrait en Europe en passant par l'Amérique.

Le 27 septembre suivant, il donna sa leçon inaugurale, dans laquelle, sous le titre de *Eenige beschouwingen omtrent de ontwikkeling en het tegenwoordig standpunt der Toxicologie,* il passait en revue le développement et l'état actuel de la toxicologie. La réorganisation de l'enseignement de la pharmacie nécessitait des installations nouvelles qui, en ce moment, n'existaient ni à Groningue ni dans aucune autre université de Hollande. A défaut de laboratoire spécial pour la pharmacie, PLUGGE s'installa provisoirement au laboratoire de physiologie, où, pour autant que les circonstances le permettaient, il préparait et donnait son enseignement. Peu après, il obtint un laboratoire qu'il inaugura, le 7 février 1880, par un discours dans lequel, sous le titre : « *Over den onderricht van de Pharmacie en de Toxicologie* », il étudiait l'enseignement des deux branches dont il était chargé. Vivement attaché à l'université de Groningue et au laboratoire qui était son œuvre, il le manifesta ouvertement lorsqu'en 1890, à la profonde satisfaction de ses collègues et de ses élèves, il déclina la chaire de pharmacie que lui offrait l'Université de Leyde.

Déjà en 1886 le Sénat de l'Université d'Utrecht le proclamait docteur

en médecine *honoris causa;* peu après, ses collègues de l'Université de Groningue le choisirent comme recteur magnifique pour l'année 1889-1890; en déposant cette dignité il prononça un discours dans lequel il examinait l'influence de la chimie sur le développement de la pharmacothérapie *(De invloed der scheikunde op de ontwikkeling der Pharmacotherapie).*

Par son éducation scientifique faite dans le laboratoire de chimie et dans le laboratoire de physiologie, PLUGGE était à la fois un chimiste et un toxicologiste, association heureuse de sciences qui étend l'importance de l'une et fait progresser plus rapidement l'autre. Parmi ses travaux, nous relevons d'abord le livre qu'il rédigea sur la demande de la Société néerlandaise de médecine (Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunde) : *Overzicht van de wisselende chemische samenstelling en pharmacodynamische waarde van eenige belangrijke geneesmiddelen,* Amsterdam, 1885, dont une traduction allemande par le professeur ED. SCHÄR, de Zurich, parut l'année suivante sous le titre : *Die wichtigsten Heilmittel in ihrer wechselnden chemischen Zusammensetzung und pharmacodynamischen Wirkung,* Jena, 1886.

Signalons ensuite la découverte de l'*Andromedotoxine,* le principe toxique d'un grand nombre d'Ericacées, qui conféra donc les propriétés nuisibles au miel toxique mentionné par Xénophon (Anabase, livre IV, chap. 8, § 19—22). Vinrent ensuite ses recherches sur les alcaloïdes de l'opium, au cours desquelles il indique une méthode de séparation des six alcaloïdes principaux contenus dans cette drogue. Il fit connaître un réactif, qui porte son nom, constitué par de l'azotate de mercure avec de l'acide nitreux, réactif des composés aromatiques contenant un groupement hydroxyle fixé sur le noyau benzol. Il signala des réactions nouvelles de la *narcotine,* de la *narcéine,* de la *gomme ammoniac,* du *sesquioxyde de cérium,* etc.

Dans ces dernières années son activité se porta presque exclusivement sur l'étude des plantes toxiques des Indes néerlandaises. Nombre de produits actifs furent, soit isolés par lui, soit mieux définis; nous citerons parmi eux : la *cerbérine,* la *cocolaurine,* la *daphniphylline,* l'*isotomine,* la *pithécolobine,* l'*hypaphorine,* la *sophorine,* etc. Il démontra l'identité de la *sophorine* et de la *cytisine,* ainsi que de la *baptitoxine.* Dans la plupart de ses recherches, PLUGGE invoquait l'action physiologique des substances comme confirmation de ses recherches d'ordre chimique.

Ce terrain scientifique à peine exploré, à savoir, l'étude des plantes toxiques des Indes néerlandaises, l'avait véritablement fasciné : non content d'étudier dans son laboratoire de Groningue les produits que lui envoyaient ses amis de là-bas, PLUGGE voulut s'y rendre en personne pour y étudier et récolter les substances sur place. Il demanda un congé de six mois et l'obtint.

Au mois de mars 1897 il quittait Groningue et se rendit à Middelbourg pour revoir les siens; il vint à Gand et nous remit le manuscrit des deux travaux contenus dans ce fascicule; jusque bien tard dans la nuit nous parlions toxicologie, de ses recherches à Buitenzorg, des produits à rapporter, de leur étude physiologique. Le lendemain, je le conduisis au train pour Lille où il alla se munir d'antivenin de Calmette; quelques jours après, il s'embarquait à Marseille.

Il devait nous revenir ces jours-ci, nous lui avions donné rendez-vous pour lui entendre dire ses résultats : hélas! à peine débarqué à Buitenzorg (Java), lui qui avait séjourné deux années au Japon, et qui avait fait le tour du monde, il était frappé du béribéri et malgré sa constitution robuste il succombait en quelques jours, le 29 juin.

Sa vie fut toute entière consacrée à la science, il meurt au service de celle-ci; son souvenir vivra dans la mémoire de ceux qui l'ont connu, ses œuvres conserveront à la science le nom de ce martyr.

Liste des travaux scientifiques de P. C. Plugge.

1871. *Untersuchung des Knochengewebes auf Eisen.* Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 101. — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. I, bl. 103.

1872. *Ueber den Werth der Carbolsaüre als Desinfectionsmittel.* Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 538. — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. II, pp. 82, 97, 113 et 135.

Zur physiologischen Wirkung der Carbolsaüre, Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 563. — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. II, bl. 137.

Eine neue Reaction auf Carbolsaüre, Fresenius Zeitschrift, Bd. XI, S. 173. — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. II, bl. 63.

1874. *Onderzoek van een Echinococcus-blaas uit de milt.* — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. IV, bl. 40.

1875. *Zum Nachweis und zur Bestimmung der salpetrigen Saüre in natürlichen Gewässern und anderen sehr verdünnten Lösungen derselben.*

A) *Eine Reaction auf salpetrige Saüre.*

B) *Destillation verdünnter Lösungen von salpetrige Saüre mit Essigsaüre.* Fresenius Zeitschrift, Bd. XIV, S. 130. — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. V, bl. 70.

1876. *Bijdrage tot de Kennis der Photochemie.* Academisch proefschrift. Schierbeek, Groningen, 1876.

1877. Beukema u. Plugge. *Die Leichenverbrennung in Japan, deren Geschichte und*



gegenwärtiger Zustand; mit einer Uebersichtskarte von Japan. Mitteilungen der deutschen Gesellschaft für Natur- u. Völkerkunde Ost-Asiens, 1880.

1878. *Eenige beschouwingen omtrent de ontwikkeling en het tegenwoordig standpunt der Toxicologie.* Redevoering bij de Aanvaarding van het Hoogleeraarsambt, 24 September 1878. Groningen, Schierbeek.

1879. *Ueber die Zerzetzung von Quecksilbercyanid durch verdünnte Saüre und über den Einfluss von Natriumchloride auf diese Zerzetzung.* Fresenius Zeitschrift, Bd. XVIII, S. 408. — Maandblad der Sectie van Natuurwetensch. in Amsterdam, Bd. IX, bl. 85.

1881. *Vergiftung mit Aconitin.* Archiv der Pharmacie, 1882, Bd. 20. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1881, bl. 689.

Untersuchung über die physiologische Wirkung verschiedener Handelssorte von Aconitin (Aconitin und Pseudoaconitin). Virchow's Archiv, 1882, S. 410. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1881, bl. 721.

Sur la dose léthale des différentes préparations d'aconitine. C. R. du Congrès international de Médecine à Londres, vol. I, p. 472.

1882. *Andromedotoxine* (Voorloopige mededeeling). R. J. Opwyrda's Pharmaceutisch Weekblad, 1882, nr 22.

Ueber Andromedotoxin, den giftigen Bestandtheil von Andromeda Japonica Thünberg. Archiv der Pharmacie, 1883, S. 1. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1882, bl. 357.

Eenige beschouwingen naar aanleiding van het onderzoek van den heer J. F. Eykman over het giftige bestanddeel van Andromeda Japonica Thünberg. Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1882, bl. 379.

1883. *Ueber die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung des Strychnins in dem thierischen Organismus und über ein Oxydationsproduct erhalten aus Strychnin bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat.* Archiv der Pharmacie, 1883, S. 641. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1883.

Natrium hypobromit als Reagens zur qualitativen und quantitativen Bestimmung des Ammoniakharzes. Arch. der Pharmacie, 1883, S. 801. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1883, bl. 297.

Ueber das Vorkommen des Andromedotoxins in Andromeda polifolea Linn. Archiv der Pharmacie, 1883, S. 813. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1883, bl. 314.

Over het beweerde voorkomen van strychnine in den dendang-kever (Epicauta ruficeps). Weekblad voor Pharmacie, 1883, nr 32.

Quelques réflexions sur les modifications de la motricité dans les nerfs moteurs et les muscles. (A propos de la monographie de MM. LABORDE et DUQUESNEL : « *Des Aconits et de l'Aconitine* »). Revue de Médecine, 1883, p. 1045.

1884. P. C. PLUGGE et T. HAAKSMA TRESLING. *Waarnemingen over de werking van*



twee verschillende soorten Nitras Aconitine. Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1884.

Samenstelling en werking van geneesmiddelen. Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1884, bl. 769.

1885. *Voorkommen van Andromedotoxin in verschiedene Ericaceae.* Archiv der Pharmacie, 1885, S. 905. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1885, bl. 317.

Abscheidung des Strychnins aus dem thierischen Organismus. Archiv der Pharmacie, 1885, S. 833. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1885, bl. 897.

Overzicht van de wisselende chemische Samenstelling en pharmacodynamische Waarde van eenige belangrijke Geneesmiddelen. Amsterdam, bij F. Van Rossum, 1885.

Phenol-reactie. R. J. Opwyrda's Pharmaceutisch Weekblad, 1885, n^r^ 32.

Pyridine en chinoline derivaten. Weekblad voor Pharmacie, 1885, n^rs^ 3 en 4.

1886. *Vergiftiging door Scilla.* Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1886, bl. 373.

Die wichtigsten Heilmittel in ihrer wechselnden chemischen Zusammensetzung und pharmacodynamischen Wirkung. Uebersichtlich dargestellt von Dr P. C. PLUGGE. Traduction allemande par EDUARD SCHÄR, professeur de pharmacie à Zurich. Jena, Gustav Fischer, 1886.

Beiträge zur Kenntniss der wichtigsten Opium-Alkaloïden. Verhältniss der Salze der Opium-Alkaloïden gegenüber den Alkalisalzen mit organischen Saüren.

I. — Die Alkalisalze mit organischen Saüren als qualitat. Reagentien auf Opium-Alkaloïden.

II. — Ueber die Brauchbarkeit der Alkalisalze mit organischen Saüren zur quantitativen Bestimmung des Opium-Alkaloïden. Archiv der Pharmacie, 1886, S. 993. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1886, bl. 335.

Ueber die volumetrische Bestimmung des Saüregehalts der Alkaloïdsalze mit Lackmus als Indicator. Archiv der Pharmacie, 1887, S. 45. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1886, bl. 375.

Ueber die volumetrische Bestimmung des Saüregehalts der Alkaloïdsalze mit Phenolphtaleïn als Indicator. Archiv der Pharmacie, 1887, S. 49. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1886, bl. 381.

1887. *Ueber eine Trennungsmethode der Opium-Alkaloïden.* Archiv der Pharmacie, 1887, S. 343. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland 1887, bl. 69.

Eine Reaction auf Narceïne. Archiv der Pharmacie, 1887, S. 425. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1887, bl. 163.

Zusammensetzung des Papaverins. Archiv der Pharmacie, 1887, S. 421. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1887, bl. 166.



Ueber das Verhalten der Salze der Opium-Alkaloïden gegenüber Kaliumchromat und Kaliumbichromat. Archiv der Pharmacie, 1887, S. 793. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1887.

Ueber das Verhalten der Salze der Opium-Alkaloïden gegenüber Ferro- und Ferridcyankalium. Archiv der Pharmacie, 1887, S. 885. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1887.

H. G. DE ZAAYER's *Untersuchungen über Andromedotoxin, den giftigen Bestandtheil der Ericaceae.* Pflüger's Archiv, 1887, S. 480. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde. 1887, bl. 161.

Nicolas Leblanc en zijne ontdekking. Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1887, bl. 88.

1888. *Is het gebruik van saccharine schadelijk?* R. J. Opwyrda's Pharmaceutisch Weekblad, 1888, nrs 32 en 34.

Nitriet-Reactie. R. J. Opwyrda's Pharmaceutisch Weekblad, 1888, nr 33.

Over den invloed van saccharine op de digestie. Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1888, bl. 569.

1889. *Beschouwingen over saccharine.* Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1889, bl. 156.

Fortgesetze Untersuchungen über die Verbreitung des Andromedotoxins in der Familie der Ericaceae. Archiv der Pharmacie, 1889, S. 164. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1889, bl. 84.

De Nieuwe Pharmacopœa Neerlandica. Editio tertia, 1889. Boekbeschouwing. Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1889, bl. 671 en 699.

Note on Narceïne. The Pharmaceutical Journ. a. Transact., 1889, p. 401.

Salpetrige Saüre haltiges Quecksilbernitrat als Reagens auf aromatische Körper mit einer Gruppe OH am Benzolkern. Archiv der Pharmacie, 1890, S. 9. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1889, bl. 377.

1890. *De vermeende Cocaïne-reactie van* LERCH *en* SCHÄRGES. Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1890, bl. 82.

De opsporing van Cyankwik. Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1890, bl. 88.

De invloed der Scheikunde op de ontwikkeling der Pharmacotherapie. Rectorale redevoering. Groningen, bij J. B. Wolters, 1890.

1891. *Ueber Andromedotoxin, den giftigen Bestandtheil der Ericacaee.* C. R. du Congrès international de médecine à Berlin, 1890, Bd. II, Abth. IV, S. 28.

J. VAN DE MOER's *Untersuchungen über Cytisin und über die Identität von Ulexin und Cytisin.* Archiv der Pharmacie, 1891, S. 48. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1891, bl. 36.

Reaction auf Ceriumoxyduloxyde. Archiv der Pharmacie, 1891, S. 558. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1891, bl. 306.

Andromedotoxinhaltige Ericaceae. Archiv der Pharmacie, 1891, S. 552. —

Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1891, bl. 309.

Das Alkaloïd von Sophora tomentosa Linn. (Vorlaüfige Mitteilung). Archiv der Pharmacie, 1891, S. 561. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1891, bl. 330.

1892. *Examen toxicologique de l'isonitroso-anilacétone.* Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas, 1892, Bd. X, p. 225.

Remarque sur une note récente de M. L. BARTHE *relative au dosage volumétrique des alcaloïdes.* C. R. de l'Académie des sciences, vol. CXV (1892) p. 1012.

1893. *Beitrag zur Kentniss des Cerberins.* Archiv der Pharmacie, 1893, p. 10. — Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1893, bl. 1.

Untersuchungen einiger niederländisch-ostindischen Pflanzenstoffe :

I. — Untersuchung über die toxische Wirkung des Alkaloïds von *Cocculus laurifolius* Dc. Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXII (1893), S. 266. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, bl. 743.

II. — Untersuchungen über die toxische Wirkung des Daphniphyllins. Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXII, S. 277. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, bl. 775.

III. — Ueber die toxische Wirkung von Isotomin, dem Alkaloïd von *Isotoma longiflora* Presl. (Lobeliaceae). Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXII, S. 286. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, bl. 807.

IV. — Ueber die toxische Wirkung von Hypaphorin, dem Alkaloïd von *Hypaphorus subumbrans* Hsskl. Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXII, S. 313. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, bl. 933.

V. — Einiges über die Wirkung des Alkaloïds von *Erythrina* (Stenotropis) *Broteroi* Hsskl. Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXIII, S. 46. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, II, bl. 162.

VI. — Ueber die toxische Wirkung des Alkaloïdes von *Sophora tomentosa* L. Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXIII, S. 52. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, II, bl. 168.

VII. — Ueber die toxische Wirkung von Pithecolobin, dem Alkaloïd von *Pithecolobium Saman* Benth. Arch. für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXXIII, S. 56. — Weekblad van het Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1893, II.

1894. *Ueber die Identität von Sophorin und Cytisin.* Archiv der Pharmacie, 1894, S. 444. Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1894, bl. 291.

Piperazine als piszuur-oplossend middel. Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland, 1894. bl. 355.

Zur Frage der Identität von Cytisin und Ulexin. Archiv der Pharmacie, 1894, S. 557.

1895. *Ueber die Identität von Baptitoxin und Cytisin.* Archiv der Pharmacie, 1895, S. 294.

Ueber das Vorkommen von Cytisin in verschiedenen Papilionaceae. Archiv der Pharmacie, 1895, S. 430.

Matrin, das Alkaloïd von Sophora angustifolia. Archiv der Pharmacie, 1895, S. 441.

1896. *Fortgesetze Untersuchungen über das Vorkommen von Cytisin in verschiedenen Papilionaceae.* Archiv der Pharmacie, 1896, S. 685.

Sur l'action toxique du Rabelaisia philippensis et du poison de flèche des Negritos du Luzon. Archives dc Pharmacodynamie, 1896, vol. II, fasc. 5—6.

Recherches du D[r] J. A. J. TONELLA *sur l'α propyle-tétrahydroquinoline normale et la coniine.* Archives de Pharmacodynamie, 1897, vol. III, fasc. 3—4.

1897. P. C. PLUGGE et H. W. SCHUTTE : *Recherches sur la dioscorine, l'alcaloïde toxique retiré des tubercules de la Dioscorea hirsuta Bl.* Archives de Pharmacodynamie, 1897, vol. IV, fasc. 1—2.

J. F. HEYMANS.

Gand, octobre 1897.

Travail du laboratoire de physiologie de la faculté de médecine de Paris.

Action de la neurine sur les muscles et les nerfs

PAR

Mlle le Dr J. Joteyko.

I. — Introduction.

La neurine (ou névrine) découverte par Brieger est une base liquide sirupeuse, très toxique, qui se rencontre à côté de la choline dans beaucoup d'organes et de liquides organiques : la bile, le sang circulant (24), les muscles, les glandes et notoirement les capsules surrénales, le jaune d'œuf, le cerveau, les nerfs, les globules blancs, les laitances et œufs des poissons. Toutes deux sont des produits issus directement des lécithines et protagons. Les lécithines en se décomposant sous l'influence des réactifs hydratants ou sous celle des bactéries donnent naissance à trois produits : 1) acides gras, 2) acide phosphoglycérique, 3) choline ou neurine. La choline qui est cinq fois moins toxique que la neurine et en diffère par H_2O en plus, peut, sous différentes influences se deshydrater et se transformer en neurine.

A. Gautier (15) avait rangé ces deux bases parmi les leucomaïnes névriniques, mais dans son récent livre (16) il les classe parmi les ptomaïnes oxygénées. Il semblerait donc, que ces deux substances sont leucomaïnes par le fait que l'organisme normal en contient toujours une petite quantité; ptomaïnes, parce qu'elles augmentent dans de grandes proportions après la mort et qu'elles ont une grande toxicité.

Cervello (13, 14) en étudiant l'action physiologique de la neurine



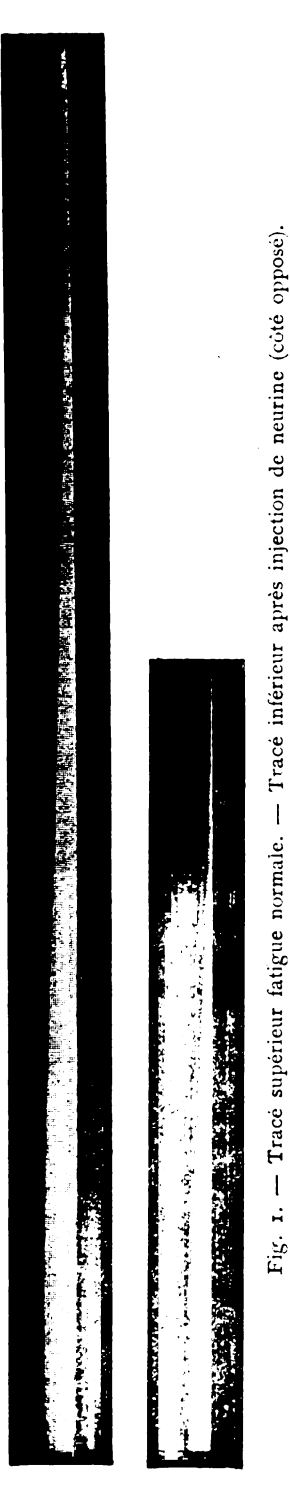


Fig. 1. — Tracé supérieur fatigue normale. — Tracé inférieur après injection de neurine (côté opposé).

avait émis l'opinion, que la neurine agit sur les nerfs moteurs et « probablement sur leurs terminaisons dans le muscle » (13, p. 185). Cet auteur, en recherchant les propriétés de la neurine surtout à un point de vue pharmacologique et médico-légal, n'avait pas fait des études spéciales sur la contractilité musculaire, ni recueilli des graphiques, ni répété l'expérience de Claude Bernard. C'était donc une étude à faire. Etude d'autant plus intéressante, que des recherches détaillées ont été accomplies en ce qui concerne l'action de la neurine sur le cœur, la pression sanguine, les sécrétions, etc., mais son action sur les muscles et les nerfs n'a pas encore été l'objet de recherches spéciales. Une étude approfondie de la neurine présente cependant le plus grand attrait, vu que cette base se trouve normalement dans l'organisme et son extrême toxicité semble lui assigner un rôle important dans les phénomènes de la vie normale et pathologique.

II. — Recherches personnelles.

Nous servant de grenouilles comme sujets d'expériences, nous avons trouvé que la dose mortelle minimum pour une grenouille de taille moyenne est de 1 milligr. de chlorhydrate de neurine. Une grenouille ayant reçu sous la peau du dos 1 milligr. de neurine (dans 1/2 cent. cube d'eau dist.) se parésie progressivement et au bout de 10 m. est complètement paralysée. La motricité est abolie. Cette paralysie survient progressivement sans convulsions ni secousses. La respiration cesse au bout de 20 à 25 m. et 2 ou 3 heures après, le cœur est arrêté en diastole.

Cette paralysie est due à l'abolition des fonctions des plaques motrices des nerfs. Si on

applique un courant électrique induit sur le nerf sciatique d'une grenouille neurinisée, on s'aperçoit que le muscle se contracte encore; mais 20 ou 30 m. après le début de l'expérience, l'excitation indirecte devient inefficace. Si dès le début de l'empoisonnement on prend un graphique de la fatigue en excitant le nerf, on obtient encore un tracé très régulier, mais les contractions du gastrocnémien sont beaucoup moins fortes que normalement et la fatigue survient plus vite. Le tracé (fig. 1) que nous empruntons à notre thèse inaugurale (18) démontre nettement ce phénomène. Le tracé supérieur a été obtenu en excitant le nerf sciatique gauche d'une grenouille normale de 25 gr. avec des courants faradiques, 2 piles Grenet, une excitation toutes les 3 secondes; l'épuisement est survenu au bout de 30 minutes. Après quelques minutes de repos on injecte 2 milligr. de neurine sous la peau du dos et c'est à ce moment qu'on prend le tracé du côté opposé : on voit nettement la diminution de l'excitabilité et la fatigue survenant au bout de 20 minutes.

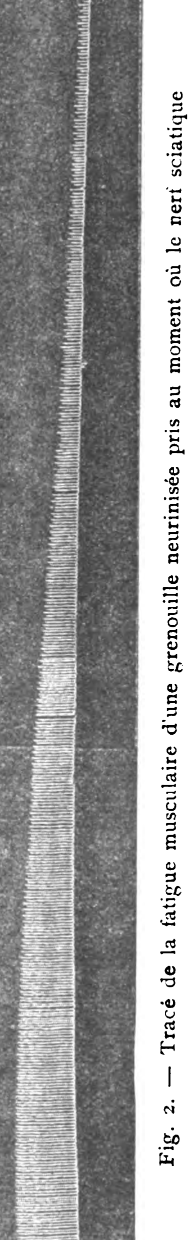


Fig. 2. — Tracé de la fatigue musculaire d'une grenouille neurinisée pris au moment où le nerf sciatique était complètement inexcitable.

Au bout d'une demi-heure après le début de l'empoisonnement, on a beau irriter le nerf par des excitants chimiques, électriques, mécaniques; l'écraser, le couper, etc., le muscle ne se contracte plus. Pourtant l'irritabilité propre du muscle est intacte et persiste encore 24 heures après la mort de l'animal; des tracés obtenus témoignent que le muscle n'est nullement atteint par des doses considérables de neurine, deux ou trois fois mortelles. Le tracé ci-joint (fig. 2), a été obtenu en excitant *directement* les muscles d'une grenouille neurinisée (gren. 30 gr., poids en charge 30 gr., 4 éléments Daniell, petit chariot de Gaiffe, 40 excitations par minute, durée de l'excitation 15 minutes; température du laboratoire 18°; injection de 2 milligr. de neurine) *alors que le nerf sciatique était complètement inexcitable* pour des courants de même intensité.

L'aspect déchiqueté du tracé est dû à l'alternance des chocs de clôture et de rupture. Ces deux figures démontrent encore un fait que nous tenons à signaler. Suivant Mosso (26), les tracés de la fatigue obtenus après l'injection d'une substance paralysant les plaques motrices sont loin de présenter la régularité du tracé de la fatigue normale (20) et même s'en écartent sensiblement et il existe souvent des excitations avortées. Ce phénomène serait dû à des résistances, à des tensions inégales dans les plaques motrices, ce qui modifierait la transmission des excitations du nerf au muscle. Nous croyons qu'on pourrait à priori objecter à cette manière de voir, que, suivant certains auteurs, la fatigue normale semble elle-même être due à un poison curarisant et cependant la courbe de la fatigue est pour ainsi dire mathématiquement une ligne droite (en employant des appareils irréprochables). En second lieu, nos tracés de la fatigue obtenus après empoisonnement par la neurine, soit en excitant le nerf, soit en excitant directement le muscle, ont toujours présenté une régularité presque parfaite. Pour la fig. 2 il faut considérer isolément la ligne qui unirait les contractions dues à la rupture et celle qui unirait les secousses dues à la clôture.

Pour étudier l'action périphérique de la neurine nous nous sommes servie de grenouilles ayant l'axe cérébro-spinal détruit.

Pour rechercher quelle partie du système nerveux est atteinte dans l'empoisonnement par la neurine, nous neurinisons une grenouille suivant le procédé classique de CL. BERNARD employé pour le curare.

Si, avant d'introduire la neurine, on arrête la circulation dans un membre en liant une patte au-dessous du nerf sciatique, elle échappe à l'action du poison et on voit l'excitation portée sur le nerf sciatique provoquer des contractions. Donc le tronc nerveux n'est pas atteint, les terminaisons motrices du nerf le sont uniquement. En outre, le tronc nerveux plongé pendant quelques heures dans la neurine diluée, ne perd pas son action sur le muscle. La neurine possède donc des propriétés curarisantes très manifestes.

Voici le résumé de plusieurs expériences démontrant l'action périphérique de la neurine :

EXPÉRIENCE I.

On injecte 1 milligr. de neurine à la grenouille A (30 gr.), 2 1/2 milligr. à la grenouille B (même poids) à 4 h. 10 m. Au bout de 7 m. la gren. B est complètement inanimée (sans phase de convulsions) A, se parésie. B, quoique complètement paralysée répond à des courants électriques appliqués sur la peau. A, se parésie de plus en plus.

A 4 h. 25 m. gren. A fait encore quelques mouvements respiratoires, dix minutes plus tard est immobile. A 5 h. on excite les muscles des deux grenouilles; leur irritabilité est conservée comme à l'état normal, le nerf sciatique est inexcitable. 24 heures après on trouve les muscles parfaitement excitables, les nerfs ne le sont pas. On injecte 1/2 c.c. de sang de la gren. B à une troisième grenouille C; le lendemain on trouve C morte, le cœur arrêté en diastole.

EXPÉRIENCE II.

On détruit le cerveau et la moelle à une grenouille de 20 gr. On lie la patte droite au-dessous du nerf sciatique. On injecte 1 milligr. de neurine sous la peau. Les nerfs sciatiques des deux côtés sont mis à nu. Les nerfs sont excités avec des courants induits à intervalles éloignés pour ne pas produire de fatigue. 20 m. après l'injection légère parésie du côté non lié. 20 m. après, la parésie du côté non lié s'accentue. 30 m. après la patte non liée ne répond presque plus à l'excitation du nerf et bientôt l'excitabilité du nerf a totalement disparu. Le muscle se contracte normalement. Le nerf et les muscles du côté lié sont restés excitables.

EXPÉRIENCE III (se rapportant à la fig. 2).

Pour étudier l'action de la neurine sur les centres nerveux, on détache complètement un membre postérieur, en ne laissant subsister comme trait d'union que le tronc du nerf sciatique. Après injection de neurine on excite le train antérieur de l'animal par des courants très forts et on obtient des contractions réflexes de la patte reliée à l'organisme uniquement par le nerf. L'excitabilité de la moelle est abolie par des doses considérables de neurine, affaiblie par des doses compatibles avec la vie (1/2 miligr.). Pour obtenir des tracés de la contration réflexe, nous injectons de faibles quantités de strychnine (1/20 ou 1/15 de milligr. de sulfate de strychnine) à une grenouille ayant la patte liée. Cette dose de strychnine exalte l'activité réflexe de la moelle sans tétaniser l'animal. Après une injection de 1/2 miligr. de neurine, la hauteur du tracé décroit sensiblement et finalement on n'obtient plus de secousses (excitations peu nombreuses, par conséquent la fatigue n'entrant pas en jeu). La neurine exerce donc une action centrale déprimante, en quoi elle diffère du curare.

EXPÉRIENCE IV.

Grenouille de 59 gr. très vigoureuse. On lui détruit le cerveau, la moelle restant intacte. On lie la patte droite au-dessous du nerf sciatique. La grenouille est suspendue à un support. Une baguette en verre, trempée dans de l'acide sulfurique (moitié eau) est promenée sur la patte non liée. On obtient des mouvements réflexes énergiques du côté lié. Après injection de neurine l'excitabilité réflexe est notablement diminuée.



EXPÉRIENCE V (fig. 3).

On détruit le cerveau à une grenouille de 40 gr. La moelle reste intacte. La patte droite est liée au-dessous du nerf sciatique. Pour exalter l'activité de la moelle on injecte 1/20 de milligr. de sulfate de strychnine. Les électrodes introduites directement dans la moelle cervicale sont reliées à une bobine actionnée par 4 éléments Daniell. Durée totale de l'expérience : 40 m. Le 1er tracé de la figure (de bas en haut) est dû à l'excitation directe de la moelle strychnisée; les contractions du gastrocnémien de la patte liée sont enregistrées par le myographe de Marey. On injecte ensuite 1/2 milligr. de neurine. Dix minutes après l'injection l'excitabilité de la moelle n'a pour ainsi dire pas changé, 20 m. après elle est notablement diminuée (2e tracé) et 1/2 heure après l'injection de neurine la moelle est devenue presque inexcitable (3e tracé). Dans cette expérience

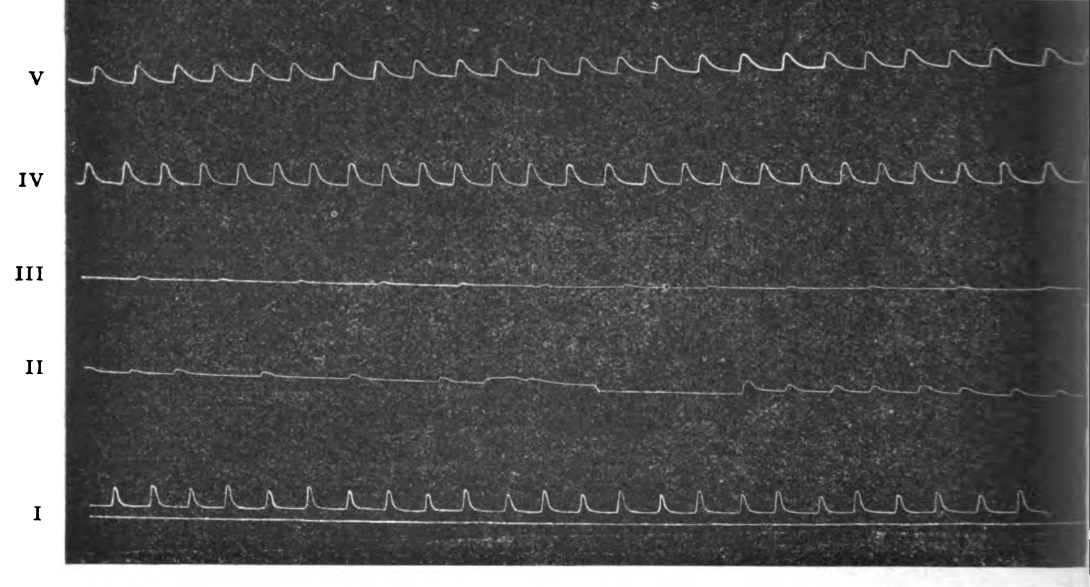


Fig. 3. — I. Exitation médullaire (après injection de 1/20 de milligr. de sulfate de strychnine). II. 20 minutes après injection de neurine. III. 30 minutes après. IV. Exitation directe du nerf sciatique (patte liée). V. Exitation directe du muscle (patte liée).

on ne peut invoquer l'action paralysante périphérique, parce que la circulation était interrompue dans la patte. Le 4e tracé est dû à l'excitation du nerf sciatique, le 5e à l'excitation directe du muscle de la patte liée.

Pour des raisons compréhensibles, l'action de la neurine sur la sensibilité est bien plus difficile à démontrer que son action sur la motricité. En effet, la neurine agit non seulement sur les terminaisons motrices des nerfs, mais exerce aussi une action déprimante sur les centres. Pour juger du degré de la sensibilité, nous nous basons sur les réactions motrices; or, ce critérium nous manque dans le cas qui nous intéresse. Cependant, nous avons vu plus haut, que la motricité de la moelle était

seulement diminuée par des doses de neurine compatibles avec la vie; la sensibilité examinée à ce moment ne nous a pas parue diminuée. Une grenouille empoisonnée par une faible dose de neurine (1/2 miligr.) avec une patte liée au préalable présente une paralysie complète due à l'abolition des fonctions des plaques motrices et non à celles de la moelle. La sensibilité est conservée, car des excitations superficielles (pincement, électrisation de la peau) provoquent des contractions de la patte liée.

III. — Des substances curarisantes d'origine animale.

On a fait jouer à la neurine un certain rôle dans les phénomènes de la fatigue. Aux analogies entrevues précédemment entre l'action de la neurine et celle du poison présumé de la fatigue ainsi qu'à leurs rapports avec les fonctions des capsules surrénales s'est venue encore joindre une propriété commune : grâce à la méthode de Cl. Bernard employée pour le curare nous avons démontré l'action curarisante de la neurine (19). Or, cette action curarisante de la neurine n'est pas sans présenter un certain intérêt. En effet, si nombreuses sont les substances extraites du règne végétal jouissant des propriétés curarisantes, (curare, strychnine, brucine, atropine, nicotine, spartéïne, aconitine, gelsémine, muscarine, etc.), tel n'est pas le cas pour les produits organiques d'origine animale (ou appartenant aux deux règnes, comme la neurine). On n'en connait qu'un nombre très limité. Peut-être est-ce dû en partie au manque de recherches concernant l'action de ces substances sur les muscles et les nerfs ; quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle les substances organiques animales à propriétés curarisantes sont peut nombreuses. Nous allons les énumérer brièvement.

Guareschi et Mosso (26) ont extrait de la fibrine et des cerveaux putréfiés des ptomaïnes possédant des propriétés curarisantes, sauf que l'intensité de leur action est incomparablement plus faible que celle du curare. Paul Bert (11) a trouvé, que le venin du scorpion possédait une action périphérique curarisante. La même action curarisante a été démontré pour le venin du cobra.

Nous éliminons forcément de notre cadre ces deux catégories de substances, les premières étant des produits cadavériques (ptomaïnes de Mosso), les secondes des produits spéciaux à certains êtres. Il ne nous reste à envisager que cinq substances.

Supino (27) a trouvé, que le sérum des animaux acapsulés injecté à d'autres animaux produit une action curarisante et que les symptômes présentent une grande analogie avec l'empoisonnement aigu par la neurine. D'autre part, Abelous et Langlois (5, 6) ont découvert que les capsules



surrénales sont des organes chargés de modifier ou de détruire des poisons fabriqués au cours du travail musculaire et de la fatigue et qui s'accumulent dans l'organisme en l'absence de ces glandes. Cette substance (ou ces substances) contenue dans le sang et dans l'extrait des muscles agit à la façon du curare en paralysant les plaques motrices et laissant intacte l'irritabilité propre du muscle.

Pour ALBANÈSE, (8) cette substance modifiée par les capsules surrénales est la neurine, car MARINO-ZUCCO (22) a extrait une quantité notable de neurine de ces organes, laquelle se rencontre également dans les urines d'individus morts de maladie d'ADISSON (23). ALBANÈSE (7) s'est assuré, que les grenouilles privées de capsules surrénales sont intoxiquées par des quantités de neurine beaucoup plus faibles que les grenouilles normales. Dernièrement, BOINET (9) est arrivé aux conclusions, que la destruction des capsules surrénales augmente les effets toxiques de la neurine, et de même, la fatigue augmente les symptômes d'empoisonnement. La fatigue combinée à la cautérisation des capsules surrénales diminue encore la résistance à la neurine.

Enfin, WALLER (29) a démontré, que l'auto-curarisation se manifeste à une certaine période de la fatigue. Cette étude a été reprise par ABELOUS : lorsqu'on excite une grenouille avec de forts courants, dit cet auteur (4), on constate au bout d'un certain temps, que l'excitation du sciatique ne détermine plus de contractions musculaires, alors que l'excitation directe du muscle avec des courants plus faibles provoque des réactions motrices très nettes. A cette phase de la fatigue, l'animal semble être curarisé. A une phase plus avancée de la fatigue, le muscle lui-même est frappé. Suivant ABELOUS (1, 2), « on pourrait établir un parallèle complet entre les effets toxiques des substances qui s'accumulent dans l'organisme des animaux acapsulés et les effets des substances toxiques qui sont élaborées dans les muscles d'un animal soumis à un travail excessif ». Les unes et les autres possèdent des propriétés curarisantes.

BOCCI (12) a publié des recherches sur l'action curarisante de l'urine humaine, qui, injectée à des grenouilles supprime la motricité des nerfs, sans atteindre leur sensibilité ni l'irritabilité propre du muscle. ABELOUS (3) est arrivé aux mêmes résultats : l'urine en nature, ou son extrait alcoolique, produisent des effets paralytiques périphériques se rapprochant de l'action du curare.

Ces troubles pourraient être dus à la neurine, dont on a constaté la présence dans l'urine normale, car, suivant CERVELLO (13), cette substance s'élimine par les reins.

Nos recherches ayant démontré l'action curarisante de la neurine, et celles de Boehm une action semblable de la choline, nous arrivons à cette conclusion, que parmi les substances ou produits organiques d'origine animale possédant une action manifeste sur les terminaisons motrices des nerfs, il n'y en a que cinq connus jusqu'à l'heure actuelle : 1° les produits toxiques qui s'accumulent dans le sang et les muscles en l'absence des capsules surrénales; 2° les produits toxiques de la fatigue; 3° la choline; 4° la neurine; 5° un poison curarisant contenu dans l'urine normale.

Néanmoins, il est impossible de conclure à l'identité de ces substances en se fondant uniquement sur leurs propriétés curarisantes. De nouvelles recherches plus précises sont indispensables.

Nous avons encore constaté, qu'en dehors de ses propriétés curarisantes, la neurine possédait une action déprimante sur les centres nerveux. Cet action est un nouvel argument en faveur de l'analogie qui existe entre la neurine et le poison de la fatigue. Depuis les recherches de Bernstein (10) et de Wwedenski (30), confirmées dans ces dernières années par Lambert (21), nous savons que le tronc nerveux est infatigable et Mosso (25) a parfaitement bien démontré l'existence de la fatigue centrale et de la fatigue périphérique.

En parlant d'action curarisante, il est bon de rappeler que les auteurs ne sont pas encore aujourd'hui complètement d'accord sur le degré d'excitabilité du muscle curarisé. Toutefois, tend à prévaloir l'opinion, que cette excitabilité est diminuée (17). La neurine se comporterait donc comme une substance curarisante de premier ordre et les nombreuses expériences faites sur des grenouilles nous ont démontré, que dans l'empoisonnement par la neurine l'excitabilité musculaire est restée intacte.

Il existe encore un point qu'il ne faut pas perdre de vue. Un grand nombre d'expérimentateurs, et Mosso en particulier, ont fait la remarque que l'excitabilité directe du muscle est toujours la dernière à disparaître et que presque tous les poisons tuent d'abord les terminaisons motrices du nerf et n'exercent leur influence qu'en second lieu sur le muscle. Ici encore les expériences avec la neurine nous ont prouvé que les terminaisons motrices sont déjà complètement paralysées alors que le muscle a gardé son irritabilité primitive.

IV. — Conclusions.

Cervello, qui n'admet pas l'action centrale de la neurine, propose de ranger cette substance dans le groupe des poisons nerveux (suivant les idées de Mosso), c'est-à-dire parmi les poisons qui portent leur



action sur les nerfs moteurs en épargnant les centres (groupe du curare).

L'action centrale de la neurine nous paraissant indiscutable, il serait plus rationnel de ranger la neurine dans le second groupe de Mosso, parmi les substances qui produisent en même temps l'abolition des fonctions des centres nerveux et des terminaisons motrices.

En résumant, nous pouvons conclure, que la neurine respecte les neurones sensitifs et porte son action d'une façon élective sur les neurones moteurs. Mais elle n'agit pas sur le neurone moteur dans sa totalité. Elle reste sans effet sur le prolongement cylindraxile. L'abolition des réflexes observée après l'empoisonnement par la neurine est due à l'interruption de l'influx nerveux moteur à deux endroits bien distincts : *arborisation terminale du cylindraxe,* en quoi elle se rapproche du curare dont l'effet est d'interrompre la communication entre les fibres nerveuses et les fibres musculaires (VULPIAN, 28), et un point situé dans les *centres nerveux,* impossible encore à définir, le corps de la cellule nerveuse ou ses prolongements protoplasmiques.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) ABELOUS. Toxicité du sang et des muscles des animaux fatigués (*Arch. d. Phys.* 1894, p. 433).

(2) Des rapports de la fatigue avec les fonctions des capsules surrénales (Id. 1893, p. 720).

(3) Sur l'action paralysante de l'urine humaine injectée à la grenouille (Id. 1895, nº 3).

(4) Contribution à l'étude de la fatigue (Id. 1893, p. 437).

(5) ABELOUS et LANGLOIS. Action toxique du sang des mammifères après la destruction des capsules surrénales (*B. B.* 1892, p. 165).

(6) Toxicité de l'extrait alcoolique des muscles de grenouilles privées de caps. surrén. (*B. B.* 1892, p. 490).

(7) ALBANÈSE. La fatigue chez les animaux privés de capsules surrénales (*A. I. B.* 1892, p. 338).

(8) Recherches sur la fonction des capsules surrénales (*Arch. it. Biol.,* 1893, vol. 18, p. 49).

(9) BOINET. Action antitoxique des capsules surrénales sur la neurine (*B. B.,* 1896, p. 364).

(10) BERNSTEIN. Ueber die Ermüdung und Erholung der Nerven (*A. d. Pflüger,* 1877).

(11) BERT. Contribution à l'étude des venins (*B. B.,* 4e série, t. II, p. 136).

(12) Bocci. Influenza paralizzatrice dell' urina umana iniettata nelle rane (*Archivio per le scienze mediche,* vol. VI, n. 22).
(13) Cervello. Sur l'action physiologique de la neurine (*Arch. it. Biol.,* vol. 7, 1886, p. 172).
(14) Notice préliminaire sur l'action de la neurine (Id. vol. 5, 1884, p. 199).
(15) Gautier. *La chimie de la cellule vivante,* Paris, 1894. (*Aides-mémoires Léauté*).
(16) *Les toxines microbiennes et animales,* Paris, 1896.
(17) Gréhant et Quinquaud. Mesure de la puissance musculaire dans l'empoisonement par le curare (*B. B.,* 1891, p. 242).
(18) Joteyko. La fatigue et la respiration élémentaire du muscle. Paris, 1896, *Thèse.*
(19) Action toxique curarisante de la neurine (*B. B.,* 1897, p. 341).
(20) Kronecker. Ueber die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln (*Arbeiten aus dem physiologischen Anstalt zu Leipzig* von Ludwig, 1872).
(21) Lambert. La résistance des nerfs à la fatigue, *Thèse,* Nancy, 1894.
(22) Marino-Zucco. (*Rendic. della R. Accad. dei Lincei,* 1888).
(23) Marino-Zucco et Dutto. (*Bulletino della R. Accad. di Roma,* 1890-91).
(24) Marino-Zucco et Martini. Présence de la neurine dans le sang (*Arch. it. Biol.,* vol. 21, 1894, p. 437).
(25) Mosso. Les lois de la fatigue étudiées dans les muscles de l'homme (Id., vol- 23).
(26) Mosso et Guareschi. Les ptomaïnes (Id., vol. II, 1892, p. 367-402 et vol. III, p. 241-261).
(27) Supino. Sur la physio-pathologie des capsules surrénales (*Riforma medica* 1892, vol. III, p. 685 et *A. I. B.,* 1892, p. 327.)
(28) Vupian. *Leçons sur la physiologie du système nerveux,* Paris, 1866.
(29) Waller. The sense of effort; an objectivy study (*The Brain,* 1891, vol. XIV, p. 218).
(30) Wwedenski. Wie rasch ermüdet der Nerf? (*Centralbl. f. die med. Wiss.* 1889).

Paris, 20 novembre, 1897.

Travaux du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapeutique de l'Université de Gand.

14. Étude comparée de l'action physiologique et thérapeutique des chlorhydrates d'hydrastinine et de cotarnine

PAR

I. Ronsse.

Introduction.

Depuis 10 à 15 ans surtout, l'arsenal thérapeutique s'enrichit, ou s'encombre, chaque jour de substances médicamenteuses nouvelles, considérées par leurs parrains comme souveraines dans l'une ou l'autre affection. La plupart d'entre elles ne font qu'une courte apparition et tombent bientôt dans l'oubli. La recommandation parfois intéressée, presque toujours insuffisamment justifiée, a créé dans le monde médical un état de scepticisme général et le médecin praticien, malgré toute la réclame, ne se donne d'ordinaire pas la peine d'essayer les panacées nouvelles. De cette façon, des substances réellement actives passent parfois inaperçues. Il en fut presque ainsi, pour ne citer que le médicament dont nous allons nous occuper, de l'hydrastinine. Malgré les recherches expérimentales, dont elle a été l'objet à différentes reprises, malgré les résultats favorables, qu'elle compte à son actif, spécialement dans diverses hémorrhagies utérines, l'hydrastinine n'a pas encore conquis la place qui lui revient, nous semble-t-il, dans la thérapeutique; il faudra accumuler les preuves et les faits pour la faire pénétrer dans la pratique courante et pour vulgariser ses propriétés précieuses.

Au cours de nos expériences sur l'hydrastinine, Freund et Gottschalk (1) publièrent les résultats de leurs recherches sur la cotarnine, substance de composition très analogue à celle de l'hydrastinine. Nous nous

(1) Therap. Monatsh., 1895. Heft 12, p. 646.

sommes mis aussitôt en devoir de vérifier les propriétés physiologiques, que ces auteurs attribuent à ce nouveau médicament, qu'ils ont décoré du nom de stypticine. Notre mémoire comprend donc deux parties bien distinctes : l'étude de l'hydrastinine d'une part, celle de la cotarnine d'autre part. Nous avons terminé notre travail en établissant un parallèle entre l'action de ces deux substances.

Nous publions à présent la 1e partie; la 2de partie paraîtra dans un fascicule prochain des mêmes Archives.

Rappelons brièvement l'histoire naturelle et la composition de l'hydrastis canadensis pour bien préciser l'origine de l'hydrastinine.

L'Hydrastis canadensis (1) appartient à la famille des Renonculacées, du genre des Hellébores. Elle n'atteint guère plus de 30 centimètres de hauteur, porte des baies au mois de juillet et possède un rhizome long de 3 à 6 centimètres sur 6 millimètres d'épaisseur, qui renferme en majeure partie les principes actifs. A l'état frais, le jeune rhizome, riche en suc, répand une forte odeur narcotique disparaissant par la conservation. On y rencontre trois alcaloïdes : la berbérine, la canadine et l'hydrastine dans des proportions variables.

LERCHEN (2) en a fait une analyse complète et y a trouvé, outre les alcaloïdes précités, de l'albumine, du sucre, des substances extractives, une résine brune, à goût amer, soluble dans l'alcool, une minime quantité d'une huile essentielle, et un acide donnant avec le perchlorure de fer un précipité vert et qui n'est pas de l'acide tannique.

MARTIN FREUND (3) y a découvert encore la méconine et KERSTEIN (4) la phytostérine, qui se retrouve aussi dans l'ergot de seigle et d'autres plantes.

Dans le pays d'origine, on se sert de l'Hydrastis canadensis sous forme d'infusé et de teinture dans les affections oculaires, l'ictère catarrhal, l'inflammation chronique de l'intestin, les hémorrhoïdes, la gonorrhée et la leucorrhée; elle est aussi vantée comme succédané de la quinine dans la malaria. Un extrait aqueux est recommandé comme astringent contre les aphtes, la stomatite, l'uréthrite, la vaginite, etc.

---

(1) HUSEMANN : Handbuch der Arzneimittellehre, 1892, p. 644.

(2) H. LERCHEN : Americ. Journ. of Pharm., 1878, p. 470.

(3) MARTIN FREUND : *Ueber einige in der Wurzel von Hydr. Canad. enthaltene Pflanzenstoffe.* Ber. d. dtsch chem. Gesellsch., 1886, XIX, p. 2797.

(4) KERSTEIN : *Beitrage zur Kenntniss des Hydrastinins.* Arch. d. Pharm. d. Apotheker-vereins, 1890, p. 52.

La communication faite par SCHATZ(1) en 1883 au congrès des naturalistes à Fribourg, attira l'attention des médecins de l'Europe sur l'Hydrastis canadensis, qui depuis de longues années était vanté en Amérique dans les maladies les plus diverses.

Depuis 1883, l'Hydrastis canadensis est souvent prescrite en Europe sous forme d'extraits, fluide et sec, dont la composition est évidemment variable et qui seraient avantageusement remplacés par leurs principes actifs chimiquement définis. Parmi ceux-ci, le premier en date est l'hydrastine. D'après FREUND et WILL(2), elle constitue un dérivé de l'isoquinoline et il faut lui attribuer la formule suivante :

```
                     CH — CH — C6H2 (O CH3)2
                    / \     |     |
                   /   \    O  —  CO
CH2O2 = C6H2          N — CH3
                 \    /
                 CH2 — CH2
```

En 1886, POWER(3) signala dans les produits d'extraction du rhizome une substance, caractérisée par une fluorescence intense, qu'il considéra comme un produit d'oxydation de l'hydrastine et à laquelle il donna le nom d'hydrastinine. Bientôt WILL, dans une conférence à la Société de chimie de Berlin, donna des renseignements plus détaillés au sujet de ce nouveau corps, qui fut ultérieurement soumis à des recherches plus précises par FREUND et ses élèves. La supposition de POWER fut reconnue exacte : l'hydrastinine s'obtient par oxydation de l'hydrastine, qui se décompose en acide opianique et hydrastinine, d'après la formule :

$$C_{21}H_{21}NO_6 + O + H_2O = \underset{\text{ac. opianique}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{hydrastinine}}{C_{11}H_{13}NO_3}$$

L'hydrastinine est une base, que l'on peut considérer comme l'éther méthylénique de la pyrocatéchine dans lequel 2 atomes d'hydrogène en position ortho du radical C_6H_4 ont été remplacés, l'un par le radical — CH_2-CH_2-NH-CH_3, l'autre par le radical aldéhyde — CHO; d'où, la formule rationnelle est la suivante :

```
                           CH
                         //
              CHO — C          C — O
                    |          ||      > CH2
CH3-NH-CH2-CH2 — C          C — O
                    \\        /
                           CH
```

(1) SCHATZ : *Ueber die Anwendung von Hydr. canad. in der Gynäkologie.* Centralbl. f. Gynäk., 1883, Nr 3.

(2) FREUND und WILL : *Zur Kenntniss des Hydrastins.* Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1887, XX, p. 90.

(3) POWER : Pharm. Centralbl., 1884, XV, p. 938,

A l'état pur, l'hydrastinine se présente sous la forme d'une poudre cristalline complètement incolore. Elle fond à 116—117°, mais se transforme quand on la soumet pendant longtemps à une température de 100° en un liquide visqueux de coloration brunâtre. Elle est facilement soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, très difficilement dans l'eau.

Par l'ébullition avec la potasse caustique, l'hydrastinine se décompose, en absorbant une molécule d'eau, en hydrohydrastinine et oxyhydrastinine.

L'hydrohydrastinine, base forte, fond à 60° et forme avec les halogènes, ainsi qu'avec quelques autres corps (platine, chrome) des sels bien cristallisés.

L'oxyhydrastinine, fondant à 97-98°, est une base faible, dont les sels se décomposent déjà en présence de l'eau et de l'alcool.

Les acides halogénés, sulfurique, phosphorique, oxalique forment avec l'hydrastinine des sels facilement solubles dans l'eau; les acides chromique, ferro et ferricyanhydrique, des sels peu solubles. Les chlorures de platine et d'or en solution étendue de chlorhydrate d'hydrastinine donnent de beaux sels doubles cristallisés.

Parmi les sels de l'hydrastinine, le chlorhydrate est le plus important et jusqu'à présent presque le seul employé en thérapeutique. Il a pour formule : $C_{11} H_{13} NO_3 H Cl$.

Pour le préparer(1), on verse de l'acide chlorhydrique concentré sur l'hydrastinine; celle-ci se dissout avec un grand dégagement de chaleur; on évapore jusqu'à ce que par refroidissement on obtienne une masse cristalline solide. On dissout celle-ci dans une petite quantité d'alcool; on y ajoute de l'éther, jusqu'à ce qu'un trouble se produise. Le liquide se prend alors en peu de temps en une masse de cristaux en forme d'aiguilles, colorés faiblement en jaune et qui constituent le chlorhydrate d'hydrastinine. Celui-ci possède un goût très amer, ne perd pas l'eau de cristallisation à 100° et fond en se décomposant de 205° à 208°. Il est très soluble dans l'eau et l'alcool; la solution aqueuse est jaune, présente une fluorescence bleue intense et a une réaction alcaline.

Il est inactif à la lumière polarisée.

Plusieurs auteurs ont cherché des réactions, permettant de déceler la présence du chlorhydrate d'hydrastinine. VITALI DIOSC(2) en cite 2 :

(1) FREUND und WILL : *Zur Kenntniss des Hydrastins.* Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1887, XX, p. 90.

(2) VITALI DIOSC : *Ueber neue Farbenreactionen des Hydrastins und deren zoochemischen und chemisch toxikologischen Nachweis.* Apothekerztg, 1892, 62. Beibl. p. 60.



1° L'hydrastinine ou ses sels, en présence de l'acide sulfurique, donne une coloration jaune; en y ajoutant un cristal de nitrate de potassium, la coloration devient brune.

2° En présence de l'acide nitrique, l'hydrastinine donne une coloration jaune, qui ne disparait pas par la chaleur et l'évaporation; après refroidissement, le résidu de l'évaporation donne avec la solution alcoolique de potasse une coloration jaune brunâtre; par évaporation avec l'alcool il reste une masse vert brunâtre. Le même résidu, traité par l'acide sulfurique, donne une coloration violette intense.

K. von Bunge(1) signale toute une série de réactions et de colorations, qui permettraient de reconnaître le chlorhydrate d'hydrastinine. La plupart d'entre elles en présence des liquides de l'organisme sont très peu caractéristiques. Le moyen le plus simple et le plus pratique pour retrouver cette substance, est fourni par sa fluorescence. Nous avons déterminé le degré de dilution auquel on peut encore facilement la distinguer : des solutions aqueuses de $\frac{1}{100.000}$ à $\frac{1}{1.000.000}$ sous une épaisseur de 2 à 3 centimètres donnent encore un reflet manifestement bleuâtre; la coloration devient d'autant plus évidente que la couche de liquide est plus épaisse.

Merck de Darmstadt a fabriqué le chlorhydrate d'hydrastinine en grand et l'a lancé dans le commerce, le mettant gracieusement à la disposition des premiers expérimentateurs.

PARTIE CLINIQUE.

Historique.

Avant de passer à l'exposé de nos observations personnelles, rappelons le plus succintement possible les résultats des observateurs qui nous ont précédé : si les auteurs sont unanimes pour attribuer au chlorhydrate d'hydrastinine un effet salutaire dans plusieurs de ses applications, les avis sont partagés, même contradictoires dans d'autres; dans tous les cas, on est loin d'être d'accord sur la rapidité et le mode de son action et les effets concomitants.

Dans les congestions utérines sans lésions appréciables, dans les

(1) K. von Bunge : *Ein Beitrag zur Kenntniss der Hydr. canad. und ihrer Alkaloïde.* Inaug. Diss. 1893. Dorpat. Seite 205.



ménorrhagies des jeunes filles, Falk(1), Gottschalk(2) et von Kallmorgen(3) signalent non seulement une amélioration passagère, mais même la guérison définitive; Strassman(4) seul cite un cas dans lequel il n'a remarqué aucun effet favorable.

Dans les hémorrhagies profuses à la première menstruation suivant un accouchement ou un avortement, Czempin(5) et Emmanuel(6) ont constaté tantôt une influence très heureuse, tantôt nulle.

Dans les hémorrhagies après avortement, von Kallmorgen prétend avoir obtenu le plus souvent la guérison définitive.

Dans les endométrites de nature hyperplasique ou liées à des métrites, salpingites, paramétrites, Falk, Czempin et Emmanuel, Strassman, Faber(7) obtiennent une amélioration passagère dans la majorité des cas, Abel(8) une amélioration constante et von Kallmorgen sur 4 cas, 3 guérisons définitives.

Dans les endométrites chroniques, Czempin et Emmanuel, Faber, Gottschalk, Abel ont observé dans le plus grand nombre des cas une amélioration, von Kallmorgen prétend avoir obtenu la guérison définitive dans les cas où l'hydrastinine a produit un bon effet (9 sur 20).

Tandis que Falk croit avoir déterminé dans les myomes utérins une diminution notable des hémorrhagies, Czempin et Emmanuel, Gottschalk nient dans ces cas tout effet salutaire; von Kallmorgen de son côté n'a observé qu'un succès sur quatre. Tous sont d'accord pour rejeter une influence sur le volume de ces tumeurs.

Dans les carcinomes utérins, ni Gottschalk, ni von Kallmorgen n'ont pu constater d'amélioration.

Abel publie des succès dans les hémorrhagies pendant la grossesse;

(1) Falk : *Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen. a)* Virchow's Archiv, 1889, Nr 119, p. 420 *b)* Archiv für Gynäk., 1890, p. 295. *c)* Centralbl. für Gynäk., 1891, Nr 49.

(2) Sigmund Gottschalk : *Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.* Therap. Monatsh., 1892, p. 232.

(3) von Kallmorgen : *Ueber Dauererfolge der Hydrastininbehandlung bei Gebärmutterblutungen.* Therap. Monatsh., 1894, p. 478.

(4) Strassman : *Ueber Hydrastinin.* Deutsche medicinische Wochenschrift, 1881, p. 1283.

(5) Gzempin : *Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.* Centralbl. für Gynäk., 1891, Nr 45.

(6) Emmannuel : *Ueber die Anwendung von Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.* Therap. Monatsh., 1881, p. 613.

(7) Faber : *Bericht über die Wirkung des Hydrastinins.* Therap. Monatsh., 1892, p. 332.

(8) Abel : *Hydrastinin bei Gebärmutterblutungen.* Therap. Monatsh., 1892, p. 232.



von KALLMORGEN au contraire a toujours vu suivre l'avortement dans les mêmes circonstances, malgré l'emploi du chlorhydrate d'hydrastinine.

Si BAUM (1) n'a pas eu à se louer de ses injections dans les hémorrhagies pendant la 3e période de l'accouchement, ARCHANGELSKY (2) vante le médicament dans l'involution utérine et von KALLMORGEN le recommande dans les hématocèles rétro-utérines.

Quant à la rapidité avec laquelle l'hydrastinine agit, CZEMPIN et EMMANUEL lui attribuent une action efficace dès les premiers jours, dès la première dose parfois, tandis que STRASSMAN et ABEL avancent qu'elle n'agit qu'à la longue et qu'il faut des semaines pour obtenir le résultat attendu.

Le mode d'action est certainement le point le plus discuté et jusqu'à présent il n'est encore nullement tranché. CZEMPIN et EMMANUEL, BAUM, STRASSMAN et GOTTSCHALK attribuent à l'hydrastinine une vaso-constriction, qui interviendrait seule pour combattre les hémorrhagies. D'autres prétendent avoir provoqué des contractions utérines, soit par l'anémie déterminée par le rétrécissement des vaisseaux (FALK), soit par excitation directe de la musculature utérine (ARCHANGELSKY). von KALLMORGEN, qui a constaté la production de douleurs utérines, tend aussi à admettre l'existence des contractions. Pour ces trois auteurs, les contractions sont analogues à celles qui surviennent normalement; elles pourraient même, d'après ARCHANGELSKY provoquer l'avortement. FABER prétend au contraire que l'hydrastinine détermine des contractions non physiologiques, mais de nature tétanique, comme l'ergot de seigle, et ralentit le travail de l'accouchement.

L'administration a été faite par la voie buccale et la voie hypodermique. Dans le 1er cas, GOTTSCHALK fait remarquer que l'hydrastinine, à des doses un peu fortes, provoque des nausées et des vomissements, tandis que LANDAU (3) le nie absolument et préfère précisément pour ce motif l'hydrastinine à l'extrait fluide d'Hydrastis canadensis.

A l'endroit des injections FALK et von WILD (4) signalent une douleur

---

(1) BAUM : *Hydrastinin in der III Geburtsperiode nebst einigen Bemerkungen über Behandlung der Nachgeburtsblutungen.* Therap. Monatsh., 1891, p. 608.

(2) ARCHANGELSKY : *Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins.* Inaug. Dissert., St-Petersburg, 1891.

(3) LANDAU : *Centralbl. für Gynäk.*, 1891, p. 1006.

(4) von WILD : *Ueber eine unangenehme Nebenwirkung von fortgesetztem Hydrastiningebrauch* Dtsch. medicinische Wochenschrift, 1893, p. 315.



assez forte et des ecchymoses; FALK et ARCHANGELSKY y ont constaté des indurations; ARCHANGELSKY et BAUM l'insensibilité, qui, d'après ce dernier, peut persister des mois.

En dehors des applications dans la thérapeutique des affections génitales, FALK cite encore un cas de maladie de Werlhof favorablement influencé par l'hydrastinine. ARCHANGELSKY a traité par ce médicament 4 cas d'endocardite avec un seul succès; il a aussi déterminé la dilatation pupillaire et l'insensibilité des surfaces dénudées.

KISELEFF (1) a préconisé l'hydrastinine dans l'épilepsie et HAUSMANN (2) dans les hémorrhagies pulmonaires.

Ce sont là tous les travaux, que nous avons pu relever dans les différentes revues médicales. Il en résulte, que le chlorhydrate d'hydrastinine a été préconisé presqu'exclusivement dans les hémorrhagies de l'appareil génital. Nous avons, à notre tour, essayé ce médicament, encore peu employé de nos jours, dans les affections précitées pour contrôler et augmenter le nombre de ces observations; nous avons fait en outre plusieurs essais dans quelques autres maladies contre lesquelles l'hydrastinine nous paraît pouvoir agir par analogie avec l'Hydrastis canadensis ou d'après nos données expérimentales.

Observations cliniques.

Le plus grand nombre de nos observations ont été prises à l'hôpital civil de Gand, aux services des docteurs CRUYL, DUMONT, FREDERICQ et VAN CAUWENBERGHE, auxquels nous adressons encore ici nos plus sincères remercîments.

L'administration a été faite sous forme de pilules, de poudres et d'injections hypodermiques de solutions aqueuses. Quant à ces dernières, nous n'avons pu en faire que quelques-unes, les malades ne s'y prêtant pas et accusant d'assez vives douleurs.

Le nombre de malades, auxquels nous avons eu l'occasion d'administrer l'hydrastinine, s'élève à 32.

Il comprend :

I. Des affections utérines avec hémorrhagies anormales ou trop abondantes : 17 cas.

---

(1) KISELEFF: *Zur Frage der experimentellen Epilepsie*. Inaug. Dissert., St-Petersburg, 1892.

(2) HAUSMANN : *Hydrastinin gegen Lungenblutungen. Med. chirurg. Rundschau*, 1892. Heft 22, p. 682.

II. Tuberculose pulmonaire, accompagnée de sueurs nocturnes profuses : 9 cas.

III. Hémoptysies : 2 cas.

IV. Epilepsie : 2 cas.

V. Néphrites : 2 cas.

I. Affections utérines :

1) Marie De C. 23 ans, nullipare, prostituée, entrée à l'hôpital le 23 mars 1895 avec des accidents tertiaires de la syphilis.

Elle est soumise à un traitement mercuriel :

protoiodure de mercure : gramme 1
extr. gomm. d'opium : centigr. 30
m. f. pil n° 30; à en prendre 3 par jour.

Le 27, des hémorrhagies utérines se déclarent. Nous trouvons, au toucher, un col normal, une matrice légèrement tuméfiée, indolore; les annexes sont saines.

Le 30, les hémorrhagies abondantes effrayent la malade; elle perd de gros caillots. Quinze jours avant ces pertes, elle avait eu ses règles, qui du reste avaient toujours été normales et espacées de 4 semaines.

Nous lui prescrivons des pilules d'hydrastinine :

chlorhydrate d'hydrastinine gr. 1
extr. de gentiane q. s. f. pil. n° 30.

à en prendre 4 par jour.

Dès les premières pilules, les pertes ont diminué. Le 31, l'écoulement sanguin a complètement disparu.

Nous la gardons encore pendant quelques jours pour lui faire suivre le traitement antisyphilitique; le 15 avril, elle quitte l'hôpital guérie.

2) Mathilde D., 35 ans, 3 enfants, a eu son dernier enfant il y a 6 ans. Elle a été prostituée pendant 5 mois; depuis 4 mois, elle n'exerce plus cette profession.

Jusqu'à présent, elle n'a encore présenté aucune perte sanguine anormale. Les règles ont toujours apparu régulièrement et ont été plutôt insuffisantes. La 1e menstruation n'est survenue qu'à l'âge de 17 ans.

Il y a neuf semaines, les règles se montrèrent au moment habituel, mais les pertes n'ont plus disparu. L'écoulement sanguin est assez abondant et mélangé de mucus. Depuis le début, les pertes ont légèrement diminué.

Au toucher, nous trouvons des organes génitaux normaux, sans sensibilité exagérée. Au spéculum, nous voyons un caillot de sang faire saillie hors de l'orifice externe du col.

Le 14 mars 1895, elle prend 3 pilules d'hydrastinine (1 gr. en 30) et ne constate aucune diminution des pertes.

Le 15, elle en prend 4; il survient une diminution notable.

Le 16, nous lui donnons 5 pilules et nous obtenons la suppression complète de l'écoulement sanguin.

La médication est suspendue; le 21, elle se représente à la visite, se plaignant de nouvelles pertes depuis 2 à 3 jours.

A l'examen au spéculum, nous trouvons des caillots de sang dans le vagin et le col de la matrice.

Le 22, elle reprend des pilules 4 par jour, et 4 jours plus tard elle nous revient n'ayant plus de pertes depuis 1 à 2 jours.

Depuis cette date, nous n'avons plus revu la femme. Il est très probable, que les pertes auront disparu complètement, puisqu'elle nous avait demandé de pouvoir revenir en cas de rechute et qu'elle recevait, ainsi que tous nos autres malades, le médicament gratuitement.

3) Charlotte L., 19 ans, nullipare, se présente à la visite le 19 juillet 1895. Elle a été réglée pour la 1e fois le 2 juin 1895 et a eu des pertes sanguines abondantes pendant 4 semaines. 4 semaines plus tard la menstruation reparaît très forte; elle perd de gros caillots au début. Dès les premiers jours elle prend 4 pilules d'hydrastinine par jour; les pertes diminuent rapidement et cessent complètement au bout de 8 jours.

Le 20 septembre, les règles se déclarent de nouveau, mais sont plutôt insuffisantes que profuses.

Le 23, les règles ont disparu et elle quitte l'hôpital, guérie.

Au toucher, à part une légère rétroversion utérine, tout l'appareil génital paraît sain.

4) Pauline B., 22 ans, nullipare. Elle se présente à l'hôpital fortement anémiée à la suite de métorrhagies abondantes durant depuis plusieurs jours. Elle reçoit du chlorhydrate d'hydrastinine, 3 pilules par jour; 2 à 3 jours plus tard, les hémorrhagies cessent.

3 jours avant l'époque présumée de la menstruation suivante, ainsi que pendant toute cette période, elle reçoit les mêmes doses d'hydrastinine. Les pertes sont beaucoup plus petites et ne durent que 8 jours.

4 semaines plus tard, à la menstruation suivante, elle est soumise au même traitement. Les règles se déclarent mais ne durent plus que 4 jours et sont normales.

La menstruation suivante a été normale sans hydrastinine.

Depuis, nous ne l'avons plus revue.

Dès le début, la malade avait eu des règles profuses. Au toucher, nous trouvons un appareil génital tout-à-fait normal.



5) Elodie V. De P., 19 ans, jeune fille, réglée à l'âge de 10 ans.

Depuis 6 mois, sans maladie antérieure, elle accuse des pertes peu abondantes, mais durant 3 semaines par mois.

Au toucher, nous découvrons un utérus assez volumineux, peu consistant en position normale sans sensibilité exagérée. Le col est légèrement entr'ouvert. Les annexes sont saines.

A présent les pertes existent depuis 15 jours.

Nous ordonnons 3 pilules d'hydrastinine par jour, le repos et un régime tonique.

Les règles cessent après 4 jours de médication.

Le mois suivant, dès le début de la menstruation, et pendant toute la période, la malade prend 3 pilules par jour. Cette fois, les pertes ne durent que 8 jours.

Le même traitement est poursuivi pendant 3 mois. Le dernier mois les règles ne durent que 5 jours et ne sont pas trop abondantes. Au toucher à ce moment, la matrice a des parois très consistantes et occupe sa position normale; le col est fermé.

L'état général est devenu excellent.

6) Madame D., 37 ans, 3 enfants.

La dernière période menstruelle avait paru le 30 janvier 1895. Une fausse-couche est survenue le 28 avril. Le 20 mai les règles reparaissent et depuis ce jour elles n'ont pas encore disparu.

Au toucher, nous constatons une légère rétroversion; le col utérin permet l'introduction de la pulpe du doigt. L'utérus a sensiblement son volume normal; les annexes paraissent saines.

Le 17 juin, nous prescrivons des pilules d'hydrastinine, à en prendre 3 par jour.

Le 21 juin, elle se représente; toute perte a cessé.

7) Collette P., 37 ans, 6 enfants, une fausse-couche. A accouché il y a 4 mois. Depuis ce temps elle se plaint de pertes sanguines constantes.

Il y a 4 ans, elle a eu des hémorrhagies à 4 mois de grossesse — placenta prævia. — L'accouchement a eu lieu à terme.

Le 27 avril 1895, la femme prend 3 pilules d'hydrastinine, ainsi que les jours suivants. Dès le 2e jour, il y a une diminution des pertes. Le 3e jour, celles-ci ont disparu complètement. Il persiste de la leucorrhée.

Le 10 mai, elle nous revient avec quelques pertes rosées; elle reçoit de nouveau de l'hydrastinine pour 4 jours.

Elle ne se représente plus à la visite.

8) Jeanne De V., 38 ans, 8 enfants, une fausse-couche, accouchée

depuis 15 jours à la maternité; l'accouchement a été normal. Après la délivrance, sont survenues des hémorrhagies. Les pertes sanguines continuent depuis 15 jours. Le 30 avril, elle reçoit des pilules d'hydrastinine à en prendre 3 par jour. Les pertes diminuent dès le 2e jour.

Le 3 mai, elle se plaint encore d'un écoulement sanguin peu abondant.

Le 6, le sang a disparu. La médication est suspendue.

A la suite de ces pertes, il est survenu un état anémique avancé, qui a été guéri par des préparations ferrugineuses et des décoctions de quinquina.

9) Marie H., 42 ans, 4 enfants.

Au toucher, elle présente une déchirure unilatérale du col, qui est hypertrophié; la matrice, légèrement augmentée de volume, est fixée en rétroversion. Elle se plaint d'hémorrhagies utérines continues depuis 3 à 4 mois sans cause connue. Par un traitement antérieur, il est survenu une diminution des pertes, mais pendant quelques jours seulement.

Le 20 avril 1895, nous lui prescrivons du chlorhydrate d'hydrastinine (1 gramme en 30 pilules, à en prendre 4 par jour).

Le 23, elle se représente et accuse une diminution des pertes.

Le 27, la diminution de l'écoulement sanguin est très sensible, sauf le 26, où il a été un peu plus abondant que les jours précédents.

L'hydrastinine est maintenue.

Le 1 mai, la diminution est encore plus forte; les pertes sont très réduites.

Le 5, elle ne constate plus d'écoulement.

Nous suspendons la médication et nous la laissons partir avec la recommandation de revenir à la moindre alerte.

Nous ne l'avons plus revue.

10) Mélanie D., 47 ans, sans enfant, se plaint de dysménorrhée.

Au toucher, il existe une rétraction des replis de Douglas, dans lesquels on sent de petites nodosités (paramétrite postérieure). La matrice est petite, ramollie, se trouve en post-position. La malade a toujours été réglée toutes les 4 semaines pendant 4 à 5 jours. Il y a un an et demi, elle a eu des pertes sanguines pendant 7 à 8 semaines.

A présent, elle accuse des pertes abondantes depuis 5 semaines. Nous lui donnons 4 pilules d'hydrastinine par jour. Dès la 3e pilule les hémorrhagies cessent.

Elle continue la médication pendant 4 jours.

11) Jeannette V., 16 ans, nullipare. La première menstruation est survenue à l'âge de 15 ans. Pendant les premiers mois, les règles ont été



normales; puis est survenue une suppression pendant trois mois, au bout desquels une menstruation peu abondante a apparu.

A l'époque des 3 dernières menstruations, la malade accuse des pertes sanguines abondantes pendant 8 jours. A présent, elle se plaint depuis 3 semaines d'un écoulement continu. Au toucher, nous découvrons une ovarite gauche et une antéflexion congénitale. Nous lui donnons des pilules d'hydrastinine à en prendre 4 par jour. Les pertes cessent au bout de 2 à 3 jours.

Depuis ce moment, nous ne l'avons plus revue.

12) Marie De R., 42 ans, 3 enfants. Réglée à l'âge de 12 ans. Elle s'est aperçue d'une gène à la miction il y a 5 ans. Depuis ce moment, les règles sont devenues de plus en plus profuses : métrorrhagies durant 8 à 15 jours.

Nous la voyons pour la 1e fois en octobre 1895; la malade est anémiée.

Le toucher révèle l'existence d'une volumineuse tumeur solide (myome) occupant le petit bassin et presque tout le flanc gauche. Elle fait corps avec l'utérus, dont le col est refoulé dans la cavité du sacrum.

A l'époque des règles du mois de novembre, nous lui prescrivons des pilules d'hydrastinine, 4 par jour, dès le début de la menstruation. Le lendemain la femme gagne une hémorrhagie tellement abondante, que nous sommes obligé de recourir au tamponnement vaginal. La médication est maintenue 5 jours; les règles disparaissent le 6e. Celles-ci ont donc duré moins longtemps, mais elles ont été si profuses le 2e jour, que, sans une intervention énergique, la malade eût présenté une anémie aiguë très grave.

13) Julie D., 30 ans, nullipare, réglée à l'âge de 14 ans. Les règles sont revenues toutes les 3 semaines pendant 3 à 4 jours et sont normales. Il y a un an, elle a ressenti dans le bas-ventre une lourdeur qui a augmenté peu à peu. Depuis ce temps, les règles sont devenues plus fréquentes, l'écoulement sanguin plus abondant. Depuis 2 à 3 mois, la malade accuse des pertes presque continues.

Miction difficile; constipation habituelle. Au toucher, nous constatons l'existence d'un volumineux fibromyome interstitiel, occupant tout le fond de la matrice; le col a conservé un volume normal.

Le 7 janvier 1896, les pertes, qui avaient disparu depuis 2 à 3 jours, reparaissent. Nous lui donnons les pilules habituelles d'hydrastinine 4 par jour. Les premiers jours, l'hémorrhagie est plus abondante que jamais. Le 4e jour, elle diminue et cesse du 5e au 6e.

Le 15 janvier, on lui fait l'hystérectomie.



14) Madame D., 64 ans, nullipare; depuis quelques semaines se plaint d'hémorrhagies utérines abondantes. Au toucher, nous constatons l'existence d'un carcinome utérin ayant déjà envahi les parois vaginales. L'hystérectomie étant devenue inutile, on se contente de faire un curettage énergique et une cautérisation au thermocautère.

Les hémorrhagies disparaissent pendant 5 à 6 mois; au bout de ce temps des pertes abondantes et presque continues surviennent de nouveau. Le doigt, introduit dans le vagin, bute contre des bourgeons volumineux, remplissant une partie de la cavité vaginale.

Nous soumettons la malade à un traitement à l'hydrastinine : 3 pilules de 5 centigrammes par jour pendant 3 semaines.

Le médicament ne produit aucune diminution de l'écoulement sanguin.

15) Françoise H., 37 ans, 6 enfants, est enceinte.

Depuis quelques jours, elle se plaint d'hémorrhagies utérines.

Au toucher, nous diagnostiquons une grossesse de 4 mois; la grossesse semble avoir une marche physiologique.

Nous lui prescrivons l'hydrastinine, 3 pilules par jour. Elle reçoit 12 pilules, donc pour 4 jours. Quelques mois plus tard, nous sommes allé la visiter; les hémorrhagies après l'administration de l'hydrastinine avaient cessé; la grossesse avait suivi son cours et l'accouchement normal était arrivé à terme.

16) Marie A., 24 ans, primipare, enceinte de 9 mois, 1e position du sommet. L'effacement et la dilatation du col durent 2 jours. Rupture prématurée de la poche des eaux. L'enfant est extrait au forceps 3 heures après la dilatation complète.

Immédiatement après l'expulsion du fœtus, il se déclare une hémorrhagie assez forte. La délivrance est faite par expression (méthode de Crédé).

L'hémorrhagie continue, le globe de sûreté ne se forme pas, il existe un relâchement de la paroi utérine. 15 minutes après l'expulsion des annexes, nous pratiquons une injection hypodermique de 0,1 gramme de chlorhydrate d'hydastinine. Dix minutes plus tard, le globe de sûreté se forme et l'hémorrhagie s'arrête.

17) Jeanne D., 23 ans, primipare, grossesse à terme. 3e position du sommet.

Comme dans le cas précédent, les deux premières périodes de l'accouchement durent 2 jours. Rupture prématurée de la poche des eaux. L'expulsion de l'enfant nécessite une application de forceps 2 heures après la dilatation complète du col.

A la sortie du fœtus, il se produit une hémorrhagie assez considérable. Le placenta est détaché par la méthode de Crédé.

Le globe de sûreté ne se formant pas, les pertes de sang continuent. 10 minutes après la délivrance, nous pratiquons une injection de 0.1 gr. d'hydrastinine; 5 à 10 minutes plus tard, le globe apparait et toute hémorrhagie cesse.

Dans aucune de nos observations précédentes, à l'exception de celles des numéros 15 et 17, ni dans celles qui suivent, nous n'avons pu constater la production de contractions utérines, que la matrice fût gravide ou non. Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de grossesse aux derniers mois, dans lequel nous avons administré l'hydrastinine à hautes doses, même légèrement toxiques, sans jamais pouvoir soupçonner l'existence de contractions utérines.

Voici le cas avec quelques détails :

Marie De..., 34 ans, 5 enfants, enceinte de 7 à 8 mois, atteinte de tuberculose pulmonaire : craquements aux deux sommets; hémoptysies répétées; amaigrissement notable; sueurs nocturnes abondantes.

Le 3 mai 1895 elle prend 30 centigrammes d'hydrastinine le soir dans l'espace de 1 à 2 heures en 3 poudres.

Le 4 mai 30 centigrammes.
Le 6 » 30 »
Le 7 » 30 »
Le 8 » 35 »

Les trois premiers jours, la transpiration a notablement diminué. Le 4e, la malade a transpiré davantage que les jours précédents, mais beaucoup moins qu'avant cette médication.

Depuis le 8, pendant plus d'un mois, nous lui prescrivons des doses journalières de 25, 30, 35 centigrammes.

Au début, la transpiration disparaissait à peu près complètement; à la fin elle reparut.

Après l'ingestion de 40 centigrammes, elle accusa de la fatigue, surtout dans les membres inférieurs.

Le 20 juin, elle se rend à la maternité; l'accouchement normal a lieu quelques jours plus tard.

Cette seule observation nous paraît prouver d'une manière péremptoire que l'hydrastinine n'a aucune action sur la marche de la grossesse et qu'elle ne provoque pas l'accouchement prématuré.

D'après ces observations, l'hydrastinine exerce incontestablement une



action favorable sur les hémorrhagies utérines dans des cas pathologiques. A-t-elle une influence sur les pertes normales des règles? C'est ce qui semble résulter des observations suivantes :

1) Thérèse St., 19 ans, réglée à l'âge de 14 ans. Personne bien portante, à fonctions génitales parfaites, à menstruations normales en durée, quantité et qualité. Sauf la 1e année, les règles ont toujours été normales.

Huit jours avant la menstruation, nous lui donnons des pilules d'hydrastinine, 4 par jour, sans lui faire connaître le but que nous poursuivons. Pendant la période menstruelle elle prend les mêmes doses. Les pertes se produisent encore comme d'habitude pendant 4 jours, mais l'écoulement est fort réduit.

La médication est poursuivie pendant toute la période intermenstruelle suivante, à l'exception d'une huitaine de jours vers le milieu de cet intervalle. Les règles apparaissent, mais sont réduites à quelques gouttes de sang.

2) Chez une autre jeune fille, normalement menstruée, nous avons prescrit 4 jours avant et pendant toute la durée des règles la même dose d'hydrastinine. Elle se plaignit d'une diminution sensible de l'écoulement sanguin.

II. SUEURS NOCTURNES CHEZ LES TUBERCULEUX.

L'Hydrastis canadensis ayant été recommandée contre les sueurs profuses, qui accablent les tuberculeux surtout la nuit, nous avons expérimenté l'hydrastinine pour combattre le même symptôme.

Nous avons administré, dans ces cas, le chlorhydrate d'hydrastinine en poudres, en pilules et en injections hypodermiques en une seule à quatre doses, prises le soir, dans l'espace d'une à une heure et demie, une à deux heures avant l'apparition des sueurs.

1) Célestine De L., 53 ans, deux enfants, atteinte de tuberculose pulmonaire : râles caverneux au sommet du poumon droit; expectoration muco-purulente; amaigrissement notable; sueurs nocturnes depuis plus de deux ans.

Le 12 décembre 1894, nous lui donnons une poudre de 20 centigrammes sans lui faire connaître notre but. Dans toutes nos observations du reste, nous avons autant que possible caché à nos malades l'effet que nous cherchions à obtenir, afin de pouvoir faire abstraction de toute suggestion de leur part.

Le lendemain, la malade déclare avoir moins transpiré que les jours précédents.



Le 13 : 20 centigrammes ; elle transpire encore légèrement.

Le 14 : 30 centigrammes en 2 poudres qu'elle prend à une demi-heure d'intervalle; elle accuse la même diminution des sueurs.

Le 15 : 40 centigrammes en 4 poudres. Le lendemain la transpiration a pour ainsi dire complètement disparu; il en est de même pendant les jours suivants.

Après l'administration de 40 centigrammes, la médication est suspendue. La malade accuse le 16 de la fatigue, une légère parésie des membres, surtout des membres inférieurs. Elle compare ses sensations à des poids qu'elle trainerait aux pieds.

La sensibilité cutanée parait augmentée; une légère pression de la peau au niveau des membres inférieurs est douloureuse.

Au bout de 2 à 3 jours, ces symptômes d'intoxication ont disparu.

Le 29 décembre, la transpiration n'a pas encore reparu.

2) Lucie D., 25 ans, 2 enfants; atteinte de tuberculose pulmonaire avancée : tout le poumon droit est envahi; râles caverneux, souffle bronchique à ce niveau; amaigrissement notable; sueurs nocturnes abondantes; inappétence; de temps en temps de la diarrhée.

Le 21 décembre 1894, nous faisons une injection de 10 centigrammes de chlorhydrate d'hydrastinine d'une solution aqueuse à 10 %. Le lendemain, elle accuse une diminution de la transpiration.

Le 22, nous faisons une injection de 20 centigrammes. Le lendemain, la transpiration a complètement disparu.

A l'endroit de la 2e injection, faite cependant avec toutes les précautions antiseptiques, il se produit, quelques heures après l'administration, un gonflement douloureux qui est rapidement combattu par des compresses froides d'acétate d'aluminium.

Le 28 décembre, la transpiration reparaît la nuit.

Le 29, comme elle refuse de se laisser injecter, nous lui donnons 20 centigrammes en 2 poudres. Pendant la nuit, aucune transpiration n'est survenue.

Le 5 janvier 1895, les sueurs ne se sont pas encore reproduites à l'exception du 3, où elle accusa une légère transpiration.

3) Pierre S., 12 ans, atteint de tuberculose pulmonaire : craquements au sommet droit; amaigrissement notable; sueurs nocturnes profuses.

Le 13 mars 1895, il prend 15 centigrammes en 3 poudres.

Le 14 : 20 centigrammes.

Le 15 : 25 »

Le 17 : 25 »

Le 18 : 25 centigrammes.

Le 19 : 25 »

Le 17, le malade accuse une diminution des sueurs ; les autres jours, le médicament n'exerce aucun effet sur la transpiration.

Vu l'insuccès, l'hydrastinine est supprimée.

4) Oscar L., 37 ans, atteint de tuberculose pulmonaire; tousse depuis 5 ans; une hémoptysie s'est déclarée l'année dernière; amaigrissement peu marqué; sueurs nocturnes.

Le 13 mars, il prend 25 centigrammes en 4 poudres.

Le 14 : 30 centigrammes.

Le 16 : 35 »

Le 17 : 35 »

Le 18 : 35 »

Le 19 : 25 »

La transpiration n'a pas diminué à l'exception du 16. Nous avons pu constater chaque jour l'élimination de l'hydrastinine par le reflet bleuâtre des urines.

Le sulfate d'atropine, à la dose de 0.0005 gramme, fait disparaître la transpiration.

Pendant l'administration de l'hydrastinine, nous avons observé du sang dans quelques crachats.

Le 10 avril, il se plaint d'expectorer depuis quelques jours des crachats sanguinolents surtout le matin. Comme ce médicament avait été recommandé dans ces cas par Hausmann, nous lui en prescrivons 1 gramme en 30 pilules, à en prendre 4 par jour.

Le 15, le sang a disparu des crachats; la transpiration a cessé.

Le 20 : nous supprimons les pilules.

2 mois plus tard, ni le sang dans les crachats, ni les sueurs n'ont reparu.

5) Théodore C., 39 ans, atteint de tuberculose pulmonaire avancée : cavernes volumineuses au niveau du poumon droit; amaigrissement notable depuis quelques mois; expectoration abondante surtout la nuit : sueurs nocturnes.

Le 27 mars 1895, il reçoit 30 centigrammes d'hydrastinine en 2 poudres. Le lendemain il nous signale une diminution marquée de la transpiration.

Le 28, il prend 40 centigrammes en 4 poudres : la transpiration disparait pour ainsi dire complètement.

Le 29 et les jours suivants, la médication est suspendue; les sueurs ne reparaissent plus.

Le 3, 4 et 5 avril, il se plaint de nouveau d'une transpiration abondante.

Le 6, il reçoit 30 centigrammes en 4 poudres; il ne subsiste qu'une légère transpiration.

Le 7 : 40 centigrammes en 4 poudres; les sueurs disparaissent complètement.

Le 8 : 30 centigrammes; par suite d'une fièvre assez élevée, il transpire légèrement.

Le 9 : 30 centigrammes; il accuse encore un peu de transpiration.

Le 10 : 40 centigrammes; les sueurs cessent.

Le 11 : l'hydrastinine est supprimée; une faible transpiration reparaît.

Depuis le 12, les sueurs disparaissent jusqu'au 22, où elles reviennent abondantes la nuit.

Le 24, il prend 20 centigrammes en 4 poudres de demi en demi heure, la dernière à 8 heures du soir : la transpiration ne commence que le matin vers 3 heures; les deux jours précédents elle a duré toute la nuit.

Le 25 : 30 centigrammes en 4 poudres; les sueurs persistent.

Le 26 : 40 centigrammes en 4 poudres; la transpiration cesse; il en est de même pendant les jours suivants.

Le 11 et le 12, pendant l'administration de l'hydrastinine, nous avons observé une grande quantité de sang dans les crachats; depuis, le sang a disparu.

Après l'ingestion de la dernière dose de 40 centigrammes, le malade s'est plaint dans les membres inférieurs de fatigue et de douleur, qui lui rendaient la marche assez difficile.

6) Emile B., 27 ans, atteint de tuberculose pulmonaire peu avancée : quelques craquements au sommet du poumon gauche; amaigrissement peu marqué; sueurs nocturnes.

Le 15 avril 1895, il prend 15 centigrammes d'hydrastinine en 3 pilules; les sueurs disparaissent.

Les jours suivants, la transpiration ne reparaît pas.

Le 22 : nouvelle transpiration, qui cesse les jours suivants sans aucune médication.

7) Emile L., 31 ans, atteint de tuberculose pulmonaire, cavernes à l'un des poumons. Depuis quelques semaines, il transpire abondamment la nuit.

Le 14 mai 1895, il prend 20 centigrammes d'hydrastinine en 2 poudres : la transpiration ne change pas sensiblement.

Le 15, il prend 25 centigrammes, qui ne produisent encore aucun effet.

Le 16 : 35 centigrammes; la transpiration diminue notablement.

Le 17 : 35 centigrammes; les sueurs disparaissent presque complètement, ainsi que les jours suivants, sans hydrastinine.

Le malade nous a fait une remarque, sur laquelle d'autres avaient déjà attiré notre attention : difficulté d'expectoration plus grande pendant la médication à l'hydrastinine.

8) François S., 18 ans, atteint de tuberculose pulmonaire; craquements aux deux sommets; amaigrissement notable; sueurs profuses depuis de nombreuses semaines.

Nous lui prescrivons 30 centigrammes de chlorhydrate d'hydrastinine en 4 poudres et nous répétons la même prescription pendant 4 jours.

Dès le 1er jour, la transpiration diminue, mais ne disparaît pas complètement. Il en est de même pendant les trois jours suivants. Nous perdons ensuite notre malade de vue.

III. Hémoptysies.

Dans la série des essais, faits dans le but d'étudier l'action de l'hydrastinine sur les sueurs nocturnes, nous avons déjà rencontré dans deux cas (Nos 4 et 5) des hémoptysies pendant l'administration de ce médicament.

Nous l'avons encore prescrit dans deux autres cas pour arrêter des hémorrhagies assez abondantes et répétées :

1) Pierre A., 45 ans, atteint de tuberculose pulmonaire; les deux poumons sont attaqués, mais nous ne trouvons pas encore de cavernes. Il a eu, à différentes reprises, des hémorrhagies pulmonaires.

Il entre à l'hôpital le 31 juin 1895; la semaine précédente, il a eu des hémoptysies pendant 4 à 5 jours. La semaine suivante, de nouvelles hémorrhagies se déclarent; expectoration abondante, presque exclusivement constituée par du sang. Le 3e jour, il prend 15 centigrammes d'hydrastinine en 3 pilules. Le 4e jour, le sang disparaît. Nous maintenons la médication. 2 jours plus tard, par suite d'efforts de toux, car depuis l'administration de l'hydrastinine l'expectoration était devenue beaucoup plus pénible, le sang reparaît dans les crachats. Le même traitement est poursuivi pendant trois semaines. De temps en temps les crachats sont teintés de sang. Nous remplaçons ensuite l'hydrastinine par l'ergot de seigle, qui ne combat pas mieux les hémorrhagies.

2) Auguste P., 50 ans, atteint de tuberculose pulmonaire avancée; grandes cavernes au niveau du poumon gauche.

Des hémoptysies se déclarent en même temps que des épistaxis et des hémorrhagies intestinales. Le sang est profondément altéré : il est plus

liquide, de couleur plus foncée que normalement et ne se coagule que difficilement.

Nous donnons 15 centigrammes d'hydrastinine pendant 5 jours en pilules de 5 centigrammes. Nous n'obtenons aucun effet; les hémorrhagies continuent.

Une médication au perchlorure de fer semble avoir donné un résultat plus favorable. Les hémorrhagies cessent au bout de quelques jours et le malade s'améliore pendant quelques semaines.

Dans d'autres cas encore, mais que nous ne rapportons pas ici, nous avons prescrit l'hydrastinine contre les hémoptysies. Nous n'avons jamais observé une amélioration manifeste à attribuer à cette médication.

IV. Epilepsie.

Kiseleff, ayant recommandé l'hydrastinine à la dose journalière de 0,06 à 0,12 gramme dans l'épilepsie, nous avons administré le même médicament dans 2 cas d'épilepsie essentielle :

1) Alphonse N., 31 ans, atteint d'épilepsie dès son jeune âge. Il a été soumis depuis des mois à la médication bromurée. Antérieurement il a eu des accès épileptiques fréquents, au moins toutes les semaines. Depuis l'administration des bromures, les accès se sont répétés à des intervalles plus longs : 1 à 2 par mois.

Le 10 mars 1895, au lieu de bromures, nous lui prescrivons de l'hydrastinine 1 gr. en 30 pilules à en prendre 4 par jour.

Depuis le 10 jusqu'à la fin du mois, il a eu 2 attaques. Nous maintenons le médicament. Du 10 au 16 avril, il gagne 2 nouveaux accès. Le 21, il gagne un accès beaucoup plus fort que les précédents.

Du 21 avril au 6 mai, deux accès se déclarent encore.

Le 6 mai, nous remplaçons l'hydrastinine par une potion renfermant du bromure de sodium. Les accès deviennent moins fréquents comme avant l'administration de l'hydrastinine.

2) Marie D., 23 ans, atteinte d'épilepsie depuis l'âge de 10 à 12 ans. Au début, les accès ont été fréquents, se sont répétés toutes les semaines; ils sont devenus plus espacés. Depuis plusieurs mois, elle est soumise à un traitement bromuré. Les accès ne se renouvellent plus que 1 à 2 fois par mois. Le 10 juin 1895, nous la soumettons à une médication à l'hydrastinine à la dose journalière de 0,12 gr. en 4 pilules.

Pendant le mois que la malade a pris l'hydrastinine, elle a présenté 4 accès.



Le 10 juillet, nous lui represcrivons le bromure de sodium et, pendant le mois suivant, elle n'a gagné que 2 attaques.

Ces 2 cas, avec résultat défavorable, nous ont paru trop peu encourageants pour continuer dans cette voie, mais ils nous démontrent une fois de plus l'heureuse influence de la médication bromurée.

V. Nephrites.

Nous basant sur la vasoconstriction abdominale déterminée par l'hydrastinine (voir plus loin), à laquelle doit être imputée, au moins en partie, son action thérapeutique dans les affections génitales, nous nous sommes demandé si cette substance n'exercerait pas une action de même ordre sur les maladies rénales. Nous avons donc prescrit l'hydrastinine dans 2 cas de néphrite.

1) Louis V. C., 20 ans, est tombé malade à la suite d'un grand refroidissement; il a gardé le lit pendant quelques jours et a été transporté ensuite à l'hôpital, très affaibli et présentant un très léger oedème de la face. — Urines troubles, fortement albumineuses, mélangées de sang. L'albumine, dosée à l'albumininimètre d'Esbach (acides picrique et citrique) s'élève de 2 à 3 gr. par litre d'urine; la quantité d'urine atteint 2 à 3 litres suivant les jours.

Au bout de 5 à 6 semaines la quantité d'albumine tombe à 3/4 ‰ et reste constante pendant quinze jours.

A ce moment (7 juin) sans rien changer au régime, nous lui prescrivons 4 pilules de 3 centigrammes par jour. Les urines, examinées au microscope avant l'administration d'hydrastinine, renferment de nombreux cylindres de globules rouges :

	Albumine :		*Quantité d'urine :*
Le 7 juin :	un peu plus que	1/2 ‰	
Le 8 »	» » » »	1/2 »	
Le 9 »		1 »	2100 centimètres cubes
Le 10 »	un peu moins que	1/2 »	2700 » »
Le 11 »	» » » »	1/2 »	2600 » »
Le 12 »	» » » »	1/4 »	2600 » »
Le 13 »	» » » »	1/4 »	2300 » »
Le 14 »	» » » »	1/4 »	2700 » »
Le 15 »	» » » »	1/4 »	3400 » »
Le 16 »	» » » »	1/4 »	2600 » »
Le 17 »	» » » »	1/4 »	2700 » »

Le 18 juin : un peu moins que	1/4	‰	2600	centimètres cubes.
Le 19 » » » » »	1/4	»	1300	» »
Le 20 » » » » »	1/4	»	1750	» »
Le 21 » » » » »	1/4	»	1450	» »
Le 22 » » » » »	1/4	»	1250	» »
Le 23 » » » » »	1/4	»	1250	» »
Le 24 » » » » »	1/4	»	1350	» »

Le 18 : le nombre des globules rouges a fort diminué.

Le 25 : le malade quitte l'hôpital et nous lui donnons une boîte de 30 pilules.

Le 27 : il rapporte des urines : 1/4 ‰ d'albumine.

Le 5 juillet : toute albumine a disparu ; il n'y a plus de trace de sang.

Le 8 août : les urines sont absolument exemptes d'albumine. Il en est de même au mois de novembre.

2) Ayant constaté par l'observation précédente que l'hydrastinine ne produit pas d'action nuisible, peut-être une action salutaire dans l'inflammation du rein, accompagnée d'hématurie, nous avons encore essayé le même médicament, tout en maintenant le régime, sur un garçon de 15 ans, atteint de néphrite sans hématurie, gagnée également à la suite d'un refroidissement, et traînant depuis des mois à l'hôpital avec 1 à 2 grammes d'albumine par litre.

	Albumine :		*Quantité d'urine :*	
Le 2 juin 1895 :	2	‰	1500	centimètres cubes.
Le 3 » »	2	»	2000	» »
Le 4 » »	1.5	»	2000	» »
Le 5 » »	2	»	2100	» »
Le 6 » »	2	»	1700	» »
Le 7 » »	1.5	»	1700	» »
Le 8 » »	1.5	»	1500	» »
Le 9 » »	1	»	1400	» »
Le 10 » »	1	»	1300	» »
Le 11 » »	1	»	1500	(0,12 gr. hydrasti-
Le 12 » »	1	»	1600	nine à partir de
Le 13 » »	1	»	1600	ce jour).
Le 14 » » un peu moins que	1	»	1500	centimètres cubes.
Le 15 » » » » » »	1	»	1600	» »
Le 16 » » » » » »	1	»	1700	» »
Le 17 » » » » » »	1	»	1600	» »
Le 18 » » » » » »	1	»	1500	» »

Le 19 juin 1895 : un peu moins que	3/4 ‰	1350	centimètres	cubes.
Le 20 » »	1/2 »	1100	»	»
Le 21 » »	1/2 »	1400	»	»
Le 22 » »	3/4 »	1250	»	»
Le 23 » »	3/4 »	1250	»	»
Le 24 » »	3/4 »	1600	»	»
Le 25 » »	3/4 »	1350	»	»
Le 26 » »	3/4 »	1300	»	»
Le 27 » »	3/4 »	1275	»	»
Le 28 » »	3/4 »	1400	»	»
Le 29 » »	3/4 »	1400	»	»
Le 30 » »	3/4 »	1250	»	»
Le 1 juillet »	3/4 »	1275	(nous supprimons	
Le 2 » »	3/4 »	1300	l'hydrastinine	
Le 3 » »	3/4 »	1800	et nous laissons	
Le 4 » »	1 »	1275	le malade avec	
Le 5 » »	1 »	1200	un mucilage de	
Le 6 » »	1 »	1200	gomme arabi-	
Le 7 » »	1 »	1250	que et un peu	
Le 8 » »	1 »	1500	de sirop.)	
Le 9 » »	3/4 »	1300	centimètres	cubes
Le 10 » »	1 »	1250	»	»
Le 11 » »	1 »	1300	»	»
Le 12 » »	1 »	1300	»	»
Le 13 » »	1 »	1400	(l'hydrastinine	
. . . .			est represcrite	
Le 17 » »	3/4 »	1425	à partir de ce	
Le 18 » »	1/2 »	1400	jour.)	
Le 19 » »	1/2 »			
Le 20 » »	1/2 »	1300	centimètres	cubes
Le 21 » »	1/2 »	1425	»	»
Le 22 » »	1/2 »	1400	»	»
Le 23 » »	1/4 »	1450	»	»
Le 24 » »	1/4 »	1350	»	»
Le 25 » »	1/2 »	1200	»	»
Le 26 » »	1/2 »	1300	»	»
Le 27 » »	1/2 »	1400	»	»
Le 28 » »	1/2 »	1350	»	»
Le 29 » »	1/2 »	1450	»	»

Le 30 juillet 1895 :	1/2 »	1300 centimètres cubes.		
Le 31 » »	1/2 »	1300	»	»
Le 1 août »	1/2 »	1400	»	»
Le 2 » »	1/2 »	1450	»	»
Le 3 » »	1/2 »	1350	»	»
Le 4 » »	1/2 »	1500	»	»
Le 5 » »	1/4 »	1500	»	»
Le 6 » »	1/4 »	1450	»	»
Le 7 » »	1/4 »	1600	»	»
Le 8 » »	1/4 »	1500	»	»
Le 9 » »	1/4 »	1450	»	»

Le malade quitte l'hôpital le 10; quinze jours plus tard il rentre, atteint de fièvre typhoïde.

Conclusions.

En maintenant le même ordre de groupement des maladies de l'appareil génital, adopté par les auteurs précédents, nos observations personnelles se répartissent comme suit :

1) Congestions utérines pures : 2 cas (1 et 2), une guérison au bout de 2 jours, l'autre après 6 jours.

2) Menstruations profuses : 3 cas (3, 4 et 5); dans le 1er la guérison est survenue à la 1e menstruation qui a suivi le traitement, dans le 2e après la 2e à 3e menstruation, dans le 3e après la 4e à 5e menstruation.

3) Hémorrhagies profuses à la 1re menstruation après avortement : 1 cas (6), guérison au bout de 3 jours.

4) Hémorrhagies suivant un accouchement ou un avortement : 2 cas (7 et 8); les premières arrêtées en 14 jours; les secondes en 7 jours.

5) Hémorrhagies accompagnant des déplacements utérins et des affections des annexes : 3 cas (9, 10 et 11). Le 1er guéri en 15 jours; le 2e en 3 jours; quant au 3e une amélioration notable était survenue au bout de 3 jours; depuis, nous avons perdu la malade de vue.

6) Myomes utérins : 2 cas (12 et 13) les résultats sont très douteux.

7) Carcinome de l'utérus : 1 cas (14). L'hydrastinine n'a produit aucune diminution des pertes sanguines.

8) Hémorrhagies pendant la grossesse : 1 cas (15). Les pertes ont cessé; la grossesse a continué, l'accouchement s'est fait normalement et à terme.

9) Hémorrhagies pendant la période de délivrance : 2 cas (16 et 17).



Les contractions sont devenues plus fortes; le globe de sûreté s'est formé et les hémorrhagies ont cessé.

Pour autant que nos observations personnelles — car nous ne voulons nullement exagérer leur valeur démonstrative — nous permettent de tirer des conclusions, nous avons l'impression que le chlorhydrate d'hydrastinine agit très favorablement pour combattre diverses hémorrhagies provenant de l'appareil génital et avant tout dans les congestions utérines pures et les menstruations profuses. Dans les myomes et les carcinomes utérins, son effet est nul.

L'hydrastinine n'exerce pas, fait important à signaler, même à des doses fortes, d'influence nuisible sur l'utérus gravide et ne provoque ni l'avortement, ni l'accouchement prématuré; notre seule observation, exposée page 221, nous permet de nous prononcer à ce sujet.

Elle semble intervenir favorablement dans la marche de l'accouchement à la 4e période.

Jusqu'à présent, nous n'avons recueilli aucune donnée nous permettant d'admettre qu'elle produit des contractions utérines.

Les modifications de la circulation utérine, déterminées par l'hydrastinine dans les cas pathologiques, se produisent même dans l'utérus normal et diminuent les pertes menstruelles physiologiques.

Dans la tuberculose pulmonaire pour combattre les sueurs nocturnes, nos observations, déjà assez nombreuses, et les premières qui ont été faites dans cette voie, sont certainement encourageantes. Sur les 9 cas, que nous avons publiés, nous n'avons rencontré que 2 insuccès; dans les 7 autres, nous avons pu diminuer et faire disparaître entièrement la transpiration anormale. L'effet de l'hydrastinine est tantôt passager, tantôt durable. Malheureusement, il faut souvent des doses assez fortes, et même parfois légèrement toxiques pour obtenir l'effet désiré. Après un usage prolongé, l'action sur la transpiration semble s'épuiser.

L'action antidiaphorétique de l'hydrastinine, comme on devait du reste s'y attendre, n'est donc pas absolument fidèle; il en est toutefois de même pour l'agaricine, l'acide camphorique, l'atropine, etc. Dans certains cas de choix, où les autres antidiaphorétiques ne produisent pas d'effet ou sont contre-indiqués, nous conseillons d'y recourir.

Dans les hémoptysies, nous sommes très réservé au sujet de l'efficacité de l'hydrastinine et nous recommandons d'être très prudent dans cet usage, l'expectoration devenant plus difficile et nécessitant par conséquent des efforts de toux plus grands.

L'influence du chlorhydrate d'hydrastinine sur l'épilepsie essentielle nous paraît très douteuse; dans tous les cas, elle est de loin inférieure à celle des bromures.

Nous signalons sans conclure les 2 cas de néphrite heureusement influencés par l'emploi de l'hydrastinine.

La dose maxima, non encore fixée jusqu'à présent chez l'homme, est de 30 à 35 centigrammes, pris par la voie buccale dans l'espace d'une à deux heures. A partir de 40 centigrammes, apparaissent des symptômes d'intoxication : la fatigue, la parésie qui sont surtout accusées aux membres inférieurs, et l'hyperesthésie cutanée.

A des doses, même massives, l'hydrastinine n'exerce aucune influence sur l'appétit et ne détermine pas de phénomènes gastriques, tels que nausées et vomissements.

A l'endroit des injections, à part une douleur assez vive, nous n'avons constaté ni induration ni insensibilité, une seule fois une petite ecchymose.

Nous avons lieu d'être très satisfait de l'administration par la voie buccale et à l'exception des cas très urgents, nous recommandons de prescrire l'hydrastinine sous forme de pilules.

L'effet se produit rapidement, quelque soit le mode d'emploi. Comme nous le verrons plus loin, l'action physiologique et spécialement les modifications de la pression sanguine surviennent plus ou moins tôt d'après le mode d'administration. Nous serons aussi amené plus loin à considérer les modifications fonctionnelles, déterminées par l'hydrastinine, comme cause directe de son action curative.

L'observation clinique, ainsi que l'expérimentation tendent donc à démontrer, que l'hydrastinine agit de la même manière que les médicaments à action élective (ergot de seigle, morphine, chloral etc.) et non d'une manière indirecte, en modifiant par exemple les fonctions nutritives.

Quant à la question de savoir si cet effet est durable ou non, il suffit, nous semble-t-il, de faire remarquer que ce médicament n'est pas un spécifique, qu'il ne remplit qu'une indication symptomatique et que, dès lors, son action curative sera la même que celle de toute médication symptomatique. Si le symptôme, combattu par l'hydrastinine, constitue à lui seul toute la maladie (congestions utérines pures, menstruations profuses), la guérison pourra être définitive. Si, au contraire, il fait partie d'un syndrôme, et si sa disparition ne modifie pas d'une manière essentielle l'évolution du processus morbide, en un mot, si la cause persiste, il est évident, que l'administration de l'hydrastinine ne constitue qu'un traitement



provisoire et qu'il faudra recourir à des moyens plus efficaces (curettage, castration, etc.).

Devant ces effets curatifs multiples, la 1re question qui vient à l'idée de tout médecin est celle de savoir, quel est le mode d'action du chlorhydrate d'hydrastinine. Les cliniciens constatent ses effets; ils ne peuvent émettre que des hypothèses plus ou moins vraisemblables au sujet de la nature intime de son action. Pour résoudre la question, il faut recourir aux expériences de laboratoire. Plusieurs auteurs et parmi eux des cliniciens, dont nous avons déjà parlé plus haut, ont compris la chose et ont entamé des recherches sur les animaux.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Historique.

MARFORI (1) et FALK (2) en 1889 instituèrent simultanément et indépendamment des recherches expérimentales dans le but d'élucider l'action thérapeutique du chlorhydrate d'hydrastinine. Ils publièrent presqu'en même temps les résultats de leurs observations, qui ont été reprises depuis par ARCHANGELSKY (3), KISELEFF (4), VON BUNGE (5) et DE VOS (6).

Les expériences ont été faites d'une part sur la grenouille, sur les mammifères d'autre part. Signalons-en les données dans un résumé synoptique :

Grenouille. — La dose mortelle chez la grenouille est de plus de 10 milligrammes d'après FALK; 5 milligr. d'après MARFORI; 5 à 20 d'après ARCHANGELSKY.

Les doses faibles déterminent une parésie passagère, limitée aux membres postérieurs, de l'hyperesthésie, une accélération des battements du cœur et des mouvements respiratoires (ARCHANGELSKY).

(1) P. MARFORI : *Pharmakologische Untersuchungen über Hydrastin, Berberin und einige Derivate derselben.* Archiv für experimentelle Path. und Parmak., 1890, Bd. 25, p. 183.

(2) EDM. FALK : *Hydrastin und Hydrastinin.* VIRCHOW's Archiv, 1889, Bd. 119, p. 420.

(3) ARCHANGELSKY : *Materialien zur Pharmakologie des Hydrastinins,* Inaug. Dissert. St-Petersburg, 1891.

(4) KISELEFF : *Zur Frage der experimentellen Epilepsie.* Inaug. Dissert., St-Petersbourg, 1892.

(5) KUNO VON BUNGE : *Ein Beitrag zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide.* Inaug. Diss., Dorpat, 1893.

(6) J. DE VOS : *Contribution à l'étude de l'action physiologique des chlorhydrates d'hydrastine et d'hydrastinine.* Arch. de Pharmacodynamie, 1895, vol. II, fascicule I.

Des doses plus fortes provoquent la parésie d'abord, la paralysie ensuite (FALK et ARCHANGELSKY).

La sensibilité réflexe reste intacte d'après FALK; elle est complètement abolie d'après les expériences de MARFORI.

La sensibilité douloureuse est diminuée (ARCHANGELSKY).

Le cœur se contracte avec plus de force, la systole se prolonge; une nouvelle contraction survient avant que la diastole soit complète. En même temps, il se produit d'abord une accélération des mouvements cardiaques, plus tard un ralentissement (FALK, VON BUNGE et ARCHANGELSKY). Parfois certaines parties du ventricule restent contractées pendant la diastole (FALK).

A des doses très fortes (solution à 5 ‰ dans l'appareil de Williams), l'hydrastinine exerce une action paralysante sur le cœur (FALK et VON BUNGE). Dans tous les cas, des doses mortelles n'y déterminent aucun phénomène inquiétant et les modifications, qui y surviennent, dépendent plutôt de l'état général (FALK et MARFORI).

Le cœur mis à nu s'arrête après un certain temps en systole (MARFORI).

La pression sanguine s'élève par des doses non mortelles (ARCHANGELSKY et VON BUNGE).

La respiration, d'abord pénible, finit par s'arrêter complètement (ARCHANGELSKY).

Il se produit un œdème de la peau, qui, par la rétraction des cellules pigmentaires, prend une coloration plus pâle (ARCHANGELSKY).

Les symptômes d'intoxication disparaissent seulement au bout de 2 à 3 jours; la sensibilité reparait d'abord, la respiration ensuite, la motilité en dernier lieu (ARCHANGELSKY).

Des doses, longtemps répétées, produisent l'accumulation (DE VOS).

La paralysie est d'origine centrale (FALK).

L'accélération des battements cardiaques provient d'une paralysie des extrémités périphériques du vague; le ralentissement, d'une excitation centrale du vague et des ganglions intracardiaques (ARCHANGELSKY).

VON BUNGE admet l'excitation du muscle cardiaque lui-même, ainsi que des ganglions excito-moteurs.

Mammifères. — La dose mortelle en injection hypodermique chez le lapin est de 0,25 à 0,30 gr. par kilogr. (FALK).

de 0,30 à 0,35 gr. » » (ARCHANGELSKY).

Chez la souris blanche : 0,01 à 0,04 gramme (MARFORI).

Chez le rat blanc : 0,10 gr. par 100 grammes (ARCHANGELSKY).

Chez le chat : 0,30 gr. par kilogr. (von Bunge).

Chez le chien : 0,25 à 0,30 gr. par kilogr. (Archangelsky).

L'hydrastinine produit d'emblée une action dépressive (Falk, Marfori, Archangelsky).

Des doses faibles déterminent un tremblement général (Marfori, Archangelsky) et de la parésie débutant par les membres antérieurs d'après Falk et Marfori, par les membres postérieurs d'après Archangelsky. La parésie s'étend ensuite aux 4 membres (Falk et Archansgelsky).

Le pouls se ralentit; la pression s'élève; les muqueuses visibles deviennent pâles; les mouvements respiratoires s'accélèrent (Archangelsky).

Des doses fortes produisent d'abord les mêmes phénomènes moteurs que des doses faibles; bientôt à la parésie se substitue la paralysie complète (Falk, Archangelsky).

La sensibilité tactile est exagérée au début (Marfori).

La sensibilité douloureuse disparaît (Archangelsky et Kiseleff).

L'amplitude des oscillations pulsatiles diminue (Kiseleff).

La pression sanguine s'élève (Falk, Marfori, Archangelsky et von Bunge). Si les doses sont trop considérables, cette élévation, d'après Archangelsky, diminue sans cependant disparaître tout-à-fait, tant que la respiration reste normale; d'après von Bunge, la pression dans ces circonstances devient inférieure à la normale.

Dans les vaisseaux auriculaires, il se produit dès le début des alternatives de vasoconstriction et de dilatation. Dès le début de la paralysie, la vasoconstriction devient constante (Falk). von Bunge a constaté une vasodilatation quand les doses sont trop fortes.

La dyspnée s'installe dès le début de l'intoxication et la mort survient toujours par arrêt de la respiration, dû à une paralysie du centre respiratoire (Falk, Marfori, Archangelsky et von Bunge).

Les pupilles sont dilatées (Falk, Archangelsky et Kiseleff).

La température s'abaisse suivant le degré de l'intoxication de 1/2 à 1° (Falk).

La secrétion urinaire diminue et peut même être suspendue d'après les expériences de Falk; von Bunge au contraire, même à des doses très faibles, a toujours observé une augmentation notable de la quantité des urines.

Des doses fortes augmentent la péristaltique intestinale (von Bunge et De Vos).

La paralysie résulte de l'action de l'hydrastinine sur les centres moteurs de la moelle épinière (Falk). Le ralentissement du cœur, observé

par Falk et Marfori, est dû à une excitation du vague (Falk). Le ralentissement à faible dose et l'accélération à des doses plus fortes, constatés par Archangelsky, sont dus, d'après cet auteur, à une excitation centrale et périphérique du vague, des ganglions intracardiaques (centres d'impulsion) et de la musculature cardiaque elle-même.

L'accélération, à haute dose, signalée par von Bunge résulte d'après celui-ci d'une paralysie du vague.

L'abolition de la sensibilité douloureuse est produite par une paralysie périphérique des nerfs sensibles, paralysie, qui atteint ultérieurement les centres de la moelle épinière (Archangelsky).

La vasoconstriction est due, d'après Falk, à une excitation des parois vasculaires (fibres musculaires ou terminaisons nerveuses) et peut-être aussi du centre vasomoteur de la moelle allongée (Falk, Marfori, Archangelsky et von Bunge). Falk explique l'oligurie et l'anurie, qu'il a constatées, par une constriction qui s'étend à la circulation abdominale entière. von Bunge au contraire attribue la polyurie à la paralysie des centres vasomoteurs des parois vasculaires du rein.

Quant à l'action de l'hydrastinine sur l'utérus, Archangelsky a observé qu'à des doses de 0,02 gr. par kilogramme d'animal, elle détermine chez les femelles pleines ou ayant mis bas des contractions utérines rythmiques, indépendamment de l'action vasomotrice, par excitation de la musculature utérine. Des doses fortes provoquent l'avortement. von Bunge et De Vos par contre nient toute action emménagogue de l'hydrastinine.

Contrairement à ce que De Vos avance pour la grenouille, chez laquelle il se produit des phénomènes d'accumulation et Archangelsky pour les mammifères, à cause de la vasoconstriction prolongée que cet auteur prétend avoir observée, Kiseleff et De Vos ont constaté l'accoutumance des mammifères vis-à-vis de ce médicament.

A côté de ces travaux, qui ont envisagé d'une manière générale l'action du chlorhydrate d'hydrastinine, il y a encore à relever quelques recherches, portant sur des points spéciaux. C'est ainsi qu'en 1892, Tarchanoff, dans une communication à la Société de psychiatrie de St Petersbourg, signala que l'hydrastinine, à des doses non toxiques, fait cesser les accès épileptiformes du cobaye, provoqués par la méthode de Brown-Sequard.

Kiseleff poursuivit l'étude de Tarchanoff sur le cobaye, auquel il fit des injections intraveineuses et sous-cutanées de solutions de 5 à 15 %. D'après cet auteur, l'excitabilité de l'écorce cérébrale diminue, mais ne disparaît pas complètement même par des doses mortelles; l'hydrastinine produit encore cet effet, alors même qu'il existe une congestion cérébrale.



L'hydrastinine a une action cumulative, accompagnée d'une diminution relative de l'excitabilité du cerveau : la substance grise est surtout influencée, la substance blanche à un degré beaucoup plus faible.

Les accès épileptiformes de nature traumatique et toxique deviennent moins intenses et sont même suspendus, suivant les doses.

von Bunge, au cours de ses expériences, a encore observé que le chlorhydrate d'hydrastinine n'exerce aucune action nuisible sur les globules rouges et l'hémoglobine dissoute.

De Vos a spécialement étudié l'influence de l'hydrastinine sur les échanges organiques, en administrant à des lapins, des chiens et des cobayes des doses journalières par les voies buccale et hypodermique. Nous lisons dans ses conclusions, que l'hydrastinine produit l'accoutumance chez les mammifères.

Les animaux, auxquels il donne des doses médicinales journalières, prennent leur ration en entier et au moins avec la même rapidité. Le médicament n'a pas d'influence sur l'appétit, respectivement sur la digestion stomacale et intestinale.

Les selles conservent leurs caractères normaux, à part la coloration qui devient plus pâle.

L'hydrastinine n'a pas d'action irritante sur la muqueuse gastro-intestinale.

La composition de l'urine reste approximativement la même ; il n'y a pas d'albuminurie. Donc, l'hydrastinine n'a pas d'action manifeste sur les échanges intraorganiques, l'assimilation et la désassimilation ; ce que démontre encore le poids de ces animaux, qui reste constant.

Des doses toxiques provoquent un certain degré d'inappétence, parfois de la diarrhée, pas d'albuminurie, mais une modification quantitative ou qualitative de l'urine, due surtout aux troubles digestifs.

D'après Archangelsky, l'hydrastinine est un antidote de la strychnine : des doses triples de la dose mortelle injectées à des rats blancs n'amènent pas la mort, quand en même temps on injecte l'hydrastinine. L'intoxication par l'hydrastinine est aussi combattue par l'injection de strychnine : 0,03 à 0,05 milligr. de strychnine chez la grenouille sont neutralisés par 5 milligr. d'hydrastinine. Chez les animaux à sang chaud il faut une partie de strychnine pour 500 à 1000 parties d'hydrastinine.

L'élimination de l'hydrastinine se fait par les reins (Archangelsky) ; d'après von Bunge en majeure partie par les reins, en partie aussi par le tube gastro-intestinal, le foie et la salive.

Elle passe dans la circulation fœtale, mais pas dans le liquide amniotique (von Bunge).

Les lésions révélées par l'autopsie et l'examen microscopique à la suite d'intoxications chroniques sont peu importantes : pas de dégénérescences, pas d'altérations rénales ou autres, pas même de desquamation de la muqueuse stomacale ou intestinale, seulement une légère congestion du côté des viscères abdominaux (De Vos).

En parcourant ainsi les données expérimentales des différents auteurs, il est aisé de constater que le dernier mot au sujet de l'action du chlorhydrate d'hydrastinine n'est pas encore dit. Si l'accord existe sur un grand nombre de points, les avis sont encore bien partagés, même contradictoires sur plusieurs autres, tels que l'endroit des phénomènes initiaux de la parésie, les modifications du rythme cardiaque, l'action vasomotrice, la secrétion urinaire, l'action sur les contractions utérines, les phénomènes d'accoutumance et d'accumulation.

Nous avons, à notre tour, entrepris son étude expérimentale en nous servant de grenouilles et d'animaux à sang chaud; parmi ceux-ci nous avons choisi de préférence les mêmes que nos prédécesseurs pour faciliter la comparaison de nos résultats; nous avons encore complété cette étude sur quelques autres animaux : pigeon, singe.

D'une part nous avons contrôlé les faits sur lesquels l'accord existe, d'autre part nous avons institué spécialement un grand nombre d'expériences pour prendre position dans les cas où les avis sont partagés; de plus, nous avons fait quelques expériences nouvelles pour étendre l'étude de cette substance.

Nous donnerons d'abord le résultat de nos recherches, en les résumant le plus possible, sur l'intoxication aiguë et chronique chez les différents animaux ; nous étudierons ensuite l'action de l'hydrastinine sur les échanges nutritifs, la circulation sanguine et l'utérus. Au cours de nos expériences, nous avons encore entrevu quelques faits nouveaux, sur lesquels nous insisterons en temps opportun.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES.

Intoxication aiguë et chronique.

Grenouille. — Nous nous sommes servi de la grenouille commune (rana temporaria). Les expériences ont été faites en hiver et les animaux n'ont pas été nourris; nous avons donc eu affaire à des grenouilles de poids peu considérable, en moyenne de 20 à 25 grammes.

Le chlorhydrate d'hydrastinine a été administré en injection dans le sac lymphatique du dos et toujours, quelque fût la dose, sous le volume d'un demi centimètre cube de la solution physiologique.

La dose mortelle peut être évaluée en moyenne de 5 à 15 milligr.; les résistances individuelles sont assez variables.

Quand on administre une dose mortelle, on observe au bout de 5 à 10 minutes des modifications à peu près simultanées du côté de la respiration, de la sensibilité et de la motilité.

L'action sur la respiration buccale est constante et profonde : au début, il survient ordinairement une accélération, qui est bientôt accompagnée d'une diminution de l'amplitude; la respiration devient ensuite imperceptible. On constate rarement, au début, un ralentissement avec augmentation de l'amplitude. Les modifications de la respiration buccale chez la grenouille n'ont de loin pas l'importance de celles qui se produisent chez les mammifères; nous savons que la respiration buccale est très irrégulière et peut être complètement remplacée par la respiration cutanée comme c'est, par exemple, le cas dans les intoxications par le curare.

La première modification de la sensibilité est une hyperesthésie manifeste, qui ne se maintient que quelques minutes; puis la sensibilité redevient normale et diminue ensuite.

Quant aux phénomènes moteurs, 5 à 10 minutes après l'injection, nous trouvons la grenouille couchée, immobile sur le ventre, les pattes légèrement écartées. Les premiers phénomènes de parésie se montrent aux membres postérieurs; plus tard, les membres antérieurs sont entrepris à leur tour. La parésie augmente graduellement et, au bout d'un temps assez variable, la grenouille couchée sur le dos ne parvient plus à se retourner. Quelquefois, quand la parésie est déjà très avancée, elle semble diminuer pendant quelques minutes pour augmenter de nouveau graduellement; ainsi, nous avons observé plusieurs fois que, quand à un moment donné la grenouille ne savait plus se redresser, elle parvenait à exécuter ce mouvement quelques instants après : ce sont là probablement des phénomènes d'épuisement et de restitution des forces.

L'excitabilité réflexe est fort peu influencée; elle persiste toujours normale, peut-être exagérée au début. Dans tous les cas, quand la grenouille est atteinte de paralysie complète, où la seule manifestation mécanique de la vie consiste dans les battements du cœur, toute excitatien cutanée provoque encore des réflexes généraux.

Peu à peu les réflexes ne peuvent plus être éveillés par des excitations mécaniques, mais encore par des courants induits, appliqués sur la peau

ou sur le tronc des nerfs (sciatique). Enfin, quand toute excitabilité réflexe a disparu, l'excitabilité du bout périphérique du nerf détermine encore des contractions dans les muscles correspondants. Le muscle lui-même perd son excitabilité en dernier lieu.

Des doses très fortes déterminent la mort déjà au bout d'une heure; des doses plus faibles, mais mortelles cependant, peuvent prolonger leur action pendant plusieurs heures; souvent même, les phénomènes vitaux ne disparaissent qu'au bout de 2 à 3 jours.

Les différents auteurs, qui ont étudié l'action du chlorhydrate d'hydrastinine chez la grenouille, nient tous qu'il survient, au début, une période d'excitation et affirment qu'il se produit d'emblée une dépression. Nous ne sommes pas de leur avis. Quand on injecte des doses faibles (1 à 3 milligr.), on peut généralement constater pendant les 10 à 15 minutes qui suivent une agitation manifeste : les grenouilles sautent et s'agitent beaucoup plus que les animaux injectés dans les mêmes conditions avec la simple solution physiologique. Quand on injecte des doses mortelles, il ne survient pas, ou exceptionnellement, une période d'excitation de quelque durée, la dépression s'installe directement.

L'élimination de l'hydrastinine s'effectue lentement; on la constate facilement au reflet bleuâtre que cette substance communique aux liquides dans lesquels elle est dissoute. Nous avons observé, qu'en renouvelant au bout de 24 heures l'eau dans laquelle nous plaçons les grenouilles injectées, le liquide prend encore, au bout de quelques heures, cette teinte bleuâtre.

Nous avons fait deux séries d'expériences avec 6 grenouilles chacune, auxquelles nous avons injecté, au début, tous les deux jours une dose de 3 milligrammes. Aux premières injections, nous avons manifestement pu reconnaître la période d'excitation, dont nous avons parlé plus haut. Aux administrations suivantes, la dépression s'est installée d'emblée.

Au bout de 15 jours, nous avons fait des injections journalières de 3 milligrammes; enfin, pour finir, nous avons pratiqué une à deux injections de 5 milligrammes.

Déjà au bout des quinze premiers jours, nous avons rencontré des morts. Le plus grand nombre des grenouilles ont succombé par les doses journalières; quelques rares ne sont mortes qu'à la suite de la 1e ou de la 2e injection de 5 milligrammes.

L'hydrastinine paraît aussi avoir sur la peau de la grenouille une action locale, qui du reste a déjà été signalée par ARCHANGELSKY : le changement de coloration. En choisissant des grenouilles de couleur foncée, au bout de 30 à 60 minutes, on voit la peau prendre une coloration pâle; elle paraît en même temps oedématiée.

Nous avons encore institué des expériences pour étudier l'action de cette substance sur le cœur. A cet effet, nous avons mis, dans plusieurs séries de grenouilles, le cœur à nu, et, après avoir compté le nombre de battements à l'état normal, nous avons injecté un demi centimètre cube de solutions de concentrations différentes. Pour pouvoir mieux juger de l'effet de nos injections, nous avons pris plusieurs grenouilles témoins, injectées en même temps de la même quantité de la solution physiologique pure.

Nous résumons ces observations dans le tableau suivant :

	Solution physiologique.	1 milligramme.	2 milligrammes.
Avant l'injection :	38 par minute.	44 par minute.	40 par minute.
5 minutes après l'injection :	40 » »	56 » »	48 » »
10 » » »	40 » »	52 » »	44 » »
15 » » »	40 » »	48 » »	44 » »
20 » » »	40 » »	46 » »	40 » »
25 » » »	38 » »	44 » »	40 » »
30 » » »	36 » »	42 » »	40 » »
35 » » »	38 » »	42 » »	40 » »
40 » » »	40 » »	40 » »	40 » »
45 » » »	36 » »	40 » »	40 » »
50 » » »	36 » »	40 » »	40 » »
60 » » »	36 » »	40 » »	40 » »
70 » » »	32 » »	38 » »	44 » »
90 » » »	32 » »	38 » »	44 » »

	5 milligrammes.	5 milligrammes.	10 milligrammes.
Avant l'injection :	42 par minute.	44 par minute.	38 par minute.
5 minutes après l'injection :	40 » »	48 » »	32 » »
10 » » »	36 » »	48 » »	30 » »
15 » » »	34 » »	44 » »	24 » »
20 » » »	30 » »	42 » »	22 » »
25 » » »	30 » »	40 » »	20 » »
30 » » »	30 » »	40 » »	20 » »
35 » » »	32 » »	40 » »	20 » »
40 » » »	32 » »	40 » »	20 » »
45 » » »	30 » »	42 » »	20 » »
50 » » »	30 » »	42 » »	20 » »
60 » » »	29 » »	40 » »	18 » »
70 » » »	28 » »	40 » »	18 » »
90 » » »	26 » »	38 » »	18 » »

Il en résulte que les petites doses de 1 et de 2 milligrammes produisent, au début, une accélération du cœur. Une dose de 5 milligrammes donne tantôt une accélération de courte durée, tantôt un ralentissement dès le début. Des doses plus fortes provoquent d'emblée un ralentissement.

Quand le cœur s'arrête, nous trouvons le plus souvent les 2 oreillettes distendues, le ventricule au contraire vide et en systole; parfois cependant, nous avons vu le ventricule distendu en diastole.

Nous avons aussi plongé des cœurs, enlevés avec beaucoup de soin de façon à n'en blesser aucune partie, dans des solutions de concentrations différentes. Comme point de comparaison, nous en avons mis aussi dans la solution physiologique pure.

	Solution physiologique.	Solution à 1 ‰	Solution à 2 ‰
5 minutes.	26 par minute.	32 par minute.	32 par minute.
10 »	26 » »	32 » »	32 » »
15 »	24 » »	28 » »	28 » »
20 »	20 » »	24 » »	24 » »
25 »	20 » »	20 » »	20 » »
30 »	18 » »	16 » »	18 » »
40 »	16 » »	16 » »	16 » »
50 »	16 » »	16 » »	16 » »
60 »	16 » »	16 » »	16 » »

	Solution à 1 ‰	Solution à 0,5 %	Solution à 1 %	Solution à 4 %
5 minutes.	20 par minute.	24 par minute.	24 par minute.	16 par minute.
10 »	20 » »	24 » »	24 » »	Contractions
15 »	16 » »	20 » »	— » »	imperceptibles.
20 »	16 » »	18 » »	12 » »	
25 »	16 » »	— » »	— » »	
30 »	16 » »	16 » »	10 » »	
40 »	14 » »	16 » »		
50 »	12 » »	12 » »		
60 »	12 » »			

Tous les cœurs, même ceux qui sont plongés dans les solutions concentrées, conservent encore pendant un certain temps leur excitabilité mécanique. L'accélération, constatée chez les grenouilles dont le cœur était resté en place, ne survient plus pour le cœur isolé.

Nous avons encore examiné l'état des vaisseaux dans la membrane interdigitale chez des grenouilles, curarisées d'abord, intoxiquées ensuite par l'hydrastinine. Nous avons remarqué d'une façon constante et d'autant plus rapidement que l'injection est plus forte, parfois après une vaso-constriction de peu de durée, la dilatation des vaisseaux.

Résumons à présent les résultats de nos recherches précédentes et comparons les à ceux obtenus par nos prédécesseurs.

1) Comme le signale Archangelsky, la paralysie débute par les membres postérieurs. Elle est d'origine centrale; les centres moteurs de l'encéphale sont atteints d'abord, la moelle épinière ensuite.

2) Contrairement à ce qu'a avancé Marfori et conformément aux observations de Falk, la sensibilité réflexe persiste; elle est peut-être exagérée au début.

3) La respiration buccale est profondément modifiée et finit toujours par être suspendue.

4) A faibles doses (1 à 5 miligrammes), l'hydrastinine produit par action centrale une accélération des mouvements cardiaques; à doses plus fortes, un ralentissement d'emblée.

A doses massives (cœur dans des solutions aqueuses d'hydrastinine), elle paralyse le cœur par action sur les centres nerveux; le muscle cardiaque lui-même dans des solutions concentrées à 4 % conserve un certain temps sa contractilité après disparition de tout mouvement automatique.

5) L'hydrastinine détermine la dilatation des vaisseaux périphériques (membrane interdigitale).

6) Contrairement aux observations des auteurs précédents, il existe manifestement une période d'excitation après l'administration de l'hydrastinine, surtout à faibles doses. Si nous n'observons pas, à cette période, une excitation intense, des contractions violentes, il n'est pas moins vrai que l'animal est agité pendant les premières minutes qui suivent l'injection. Cette excitation est d'origine centrale.

7) L'élimination de l'hydrastinine est lente (2 jours au moins).

8) D'accord avec les observations de De Vos, nous avons déterminé des phénomènes d'accumulation.

Souris blanche. — Comme chez les grenouilles, les doses ont toujours été administrées dans un demi centimètre cube de liquide physiologique en injection souscutanée.

La dose mortelle est de 10 à 20 milligrammes.

Quelques minutes après l'administration d'une dose mortelle, on constate une accélération manifeste des mouvements respiratoires; l'amplitude ne semble pas diminuer.

Au bout de 30 à 45 minutes, surviennent des phénomènes de parésie; les membres postérieurs sont les premiers atteints, les membres antérieurs

ensuite. A l'accélération respiratoire succède un ralentissement sensible; de temps en temps apparaît un tremblement général et la mort arrive après 1 à 2 heures dans les convulsions de l'asphyxie.

Les modifications de la sensibilité sont très difficiles à apprécier; il semble exister une hyperesthésie pendant les premières minutes; la sensibilité diminue ensuite au fur et à mesure que l'intoxication progresse.

A l'autopsie, faite immédiatement après la mort, le péricarde n'étant pas ouvert, le ventricule droit se contracte faiblement; le ventricule gauche est en systole. Les 2 oreillettes se contractent encore énergiquement et beaucoup plus rapidement que le ventricule droit, qui ne se vide plus.

Quand on injecte des doses faibles, soit 5 milligrammes, nous avons pu constater aussi, comme chez la grenouille, l'existence d'une période d'excitation au début, ne se produisant pas chez la souris que l'on injecte avec la solution physiologique pure.

A ces mêmes doses, nous avons encore observé une accélération des mouvements respiratoires et une parésie limitée aux membres postérieurs.

Au bout de 2 à 3 heures, les souris semblent revenues à l'état normal.

Nous avons également tâché de déterminer des intoxications chroniques, en injectant tous les 2 jours 5 milligrammes à une série de 5 animaux. Déjà après 10 jours 4 ont succombé; la 5e mourut seulement après un mois à la suite d'une injection de la même dose.

Lapin. — Les lapins, qui ont servi à nos expériences pesaient en moyenne 2 à 3 kilogrammes. La dose mortelle en injection hypodermique varie entre 60 et 70 centigrammes.

Les premiers symptômes d'intoxication se remarquent du côté de la respiration. Déjà après 10 minutes, nous constatons une accélération manifeste des mouvements respiratoires; cette accélération augmente graduellement pendant une heure environ; un ralentissement progressif succède.

A peu près simultanément que l'accélération respiratoire, apparaît une augmentation de la fréquence des battements cardiaques; ceux-ci sont aussi plus forts, ce qui se remarque facilement par l'ébranlement plus accusé des parois thoraciques. A cette accélération fait suite un ralentissement; nous avons quelquefois constaté une irrégularité dans le rythme cardiaque.

Les phénomènes du côté de l'appareil locomoteur surviennent assez tardivement : 45 minutes après l'injection, on peut remarquer de la fatigue dans les membres; le lapin se couche souvent sur le côté; quand on le touche, il se relève et se met à sauter comme à l'état normal; rien ne permet encore de conclure à une parésie.



Au bout d'une heure, celle-ci apparait. Quant à l'endroit du début, quelquefois les membres postérieurs, le plus souvent les antérieurs sont les premiers atteints. Plus d'une fois nous avons observé une parésie avancée de tout l'avant-train, la tête pendue entre les pattes antérieures, alors que les postérieures étaient encore intactes. D'autres fois au contraire, l'animal trainait les membres postérieurs, alors que les antérieurs étaient indemnes. Il n'existe donc pas d'endroit fixe pour le début de la paralysie. Archangelsky, ayant signalé les premiers phénomènes moteurs dans les membres postérieurs, Falk et Marfori au contraire dans les membres antérieurs, peuvent avoir bien observé tous les trois.

Nous n'avons encore trouvé aucun fait pour expliquer cette marche variable de la paralysie. Y a-t-il là une question de doses, de rapidité dans l'absorption? C'est possible; rien ne nous permet de conclure dans ce sens. De temps en temps il se produit un tremblement général, bien appréciable quand on applique la main sur le corps de l'animal.

Pas plus chez le lapin que chez la grenouille et la souris blanche nous n'avons constaté comme la plupart des expérimentateurs précédents une action dépressive dès le début de l'intoxication. Ici encore, il existe une période, courte il est vrai, d'agitation; les animaux se démènent plus que d'autres se trouvant dans les mêmes conditions, hormis l'injection d'hydrastinine. Nous n'admettons donc pas d'emblée une action paralysante; il existe une période d'excitation initiale, à laquelle fait toujours suite la période dépressive.

Cette courte période d'excitation pourrait être due à une action locale, déterminée par l'injection même ou à une action sur les centres nerveux. Si elle était d'origine périphérique, elle apparaitrait immédiatement après l'injection et irait en décroissant. Or, nous l'avons observée d'ordinaire 5 à 10 minutes après l'injection; nous avons donc raison de croire qu'elle résulte bien d'une action de l'hydrastinine sur les centres nerveux.

La mort survient au bout d'une à deux heures. L'agonie est assez longue et les phénomènes convulsifs de la fin sont peu marqués.

A l'autopsie, faite immédiatement après la mort, le plus souvent les mouvements cardiaques, surtout ceux des oreillettes et du ventricule droit, persistent encore pendant quelques minutes. Quand le cœur s'arrête, le ventricule droit et les oreillettes sont distendus par le sang, le cœur gauche est vide.

Ceci confirme les constatations signalées par les observateurs précédents, qui admettent comme nous, que l'hydrastinine détermine la mort par asphyxie.

Quant aux modifications vasculaires, constatées par FALK dans les oreilles du lapin, nous avons observé comme lui, dès le début de l'injection, des alternatives de vasodilatation et de constriction. A la fin, quand la dépression est très avancée, la vasoconstriction domine, mais, contrairement aux observations de FALK, il survient de la dilatation vasculaire jusqu'à la mort.

Quand, au lieu d'une injection mortelle, on administre des doses faibles, 25 à 30 centigrammes, les phénomènes de parésie ne surviennent pas ; l'animal présente tout au plus de la fatigue. L'accélération respiratoire et circulatoire s'observe toujours.

L'action du chlorhydrate d'hydrastinine persiste jusque trois heures et davantage.

Chien. — La dose mortelle, en injection hypodermique, est d'environ 50 centigrammes pour un chien de 3 kilogrammes.

Les premiers symptômes d'intoxication se remarquent du côté du cœur : les mouvements deviennent plus fréquents.

La respiration, très irrégulière chez cet animal, semble très légèrement s'accélérer.

Au bout de 45 minutes, nous constatons de temps en temps un tremblement général durant quelques secondes, coïncidant ordinairement avec l'inspiration. A ce moment, on peut à peine remarquer un peu de fatigue, une tendance de l'animal à s'asseoir sur l'arrière-train et à laisser pendre la tête entre les pattes antérieures.

Au bout de 75 à 90 minutes, après avoir fait quelques efforts pour se tenir en équilibre, l'animal tombe brusquement, d'ordinaire sur la tête ; il s'agite, veut se relever, mais retombe toujours. Au bout de quelques minutes d'efforts inutiles, il se calme, reste couché, les membres antérieurs étendus et en abduction, les membres postérieurs ramenés sous le tronc, le cou allongé.

La parésie s'étend d'emblée aux 4 membres ; les membres antérieurs semblent toutefois plus profondément atteints que les postérieurs. Pendant ces accès, le cœur s'accélère, la respiration devient plus rapide ; une légère salivation apparaît.

Au bout de quelques minutes il survient un nouvel accès auquel succède une nouvelle période de calme. Ces alternatives d'excitation et de dépression durent parfois 90 minutes : les accès deviennent de plus en plus courts, les périodes de dépression se prolongent.

Au cours de l'intoxication, il se produit une augmentation de la

péristaltique intestinale. L'intelligence se conserve jusqu'à la mort, qui survient, suivant la dose, 3 à 4 heures après l'injection; l'agonie est assez longue.

A l'autopsie, le cœur droit et les oreillettes sont remplis de sang, le cœur gauche est vide.

Si la dose n'est pas mortelle, les premiers symptômes se produisent comme dans le cas précédent : les accès surviennent au nombre d'un, deux ou plus; l'animal se remet ensuite peu à peu et paraît complètement redevenu normal 3 à 4 heures après l'injection, parfois le lendemain seulement.

Nous avons soumis également un chien à une intoxication chronique par des injections hypodermiques d'hydrastinine. Il pesait 7050 grammes avant la 1e injection.

Du 27 mars au 23 avril 1895, il reçoit tous les deux jours une injection de 30 centigrammes.

Du 25 avril au 12 mai, 40 centigrammes.

Le 14 et le 16 mai, 50 centigrammes.

Le 18, 60 centigrammes.

Le 20, 70 »

Le 22, 80 »

Jusqu'après la dose de 70 centigrammes, l'animal, à part une légère accélération du pouls, n'a encore présenté aucun symptôme d'intoxication. Par contre, 2 heures après l'injection de 80 centigrammes, il présente de la paralysie et des accès convulsifs durant 25 minutes; l'animal se remet ensuite complètement.

Le 24, 80 centigrammes; la paralysie et les accès surviennent au bout d'une heure et persistent 2 heures.

Le 27, 80 centigrammes; il se produit la même intoxication que le 24, c'est-à-dire 3 jours avant.

Le 29, 70 centigrammes; les symptômes d'intoxication apparaissent au bout d'une heure et se maintiennent pendant 1 heure 30 minutes.

Le 31, 60 centigrammes; les mêmes phénomènes se présentent une heure après l'injection, mais ne persistent qu'une heure environ.

Le 2 et le 4 juin, 50 centigrammes; les symptômes d'intoxication observés les jours précédents ne se reproduisent plus.

Le 7, 60 centigrammes; l'animal ne présente aucun phénomène d'intoxication.

Le 10, 70 centigrammes; les symptômes de paralysie et les accès convulsifs se déclarent au bout d'une heure et persistent 40 minutes.

Le 13, 80 centigrammes; les mêmes phénomènes surviennent au bout de 50 minutes et durent plusieurs heures.

Le 16, 90 centigrammes; les mêmes symptômes apparaisssnt après 50 minutes et l'animal meurt 4 heures après l'injection.

Si nous prenons comme dose mortelle, conformément à nos expériences précédentes, 50 centigrammes pour un chien de 3 kilogrammes, la dose mortelle pour l'animal de cette observation s'élèverait à 1.17 gramme.

En examinant les résultats de cette ntoxication chronique, nous voyons que les premiers symptômes (paralysie, convulsions) surviennent le 22 mai après une injection de 80 centigrammes.

La même dose, injectée encore 2 fois à des intervalles de 2 et 3 jours, produit des symptômes de plus en plus intenses.

Le 27 et le 29, nous avons administré des doses décroissantes de 70 et de 60 centigrammes; alors que les 18 et 20 mai nous n'avons pas déterminé de phénomènes appréciables d'intoxication avec des doses de 60 et 70 centigrammes, le 27 et le 29 nous en avons provoqué; l'intoxication avec 60 centigrammes le 31 mai a été plus profonde que celle avec 80 centigrammes le 22 mai.

Nous espaçons les injections ensuite de 3 jours au lieu de 2 et déjà avec 70 centigrammes, administrés le 10 juin, nous obtenons de nouveau des symptômes plus marqués que le 22 mai avec 80 centigrammes.

Le 13 juin, l'intoxication est beaucoup plus violente avec 80 centigrammes qu'antérieurement avec la même dose.

Cette expérience prolongée prouve d'une façon indéniable, que l'hydrastinine, administrée en injection ne produit pas l'accoutumance chez le chien, contrairement à ce que De Vos a observé pour les mammifères en général et le chien en particulier après l'administration par la voie stomacale.

La sensibilité vis-à-vis de cette substance semble plutôt augmenter.

A la mort, l'animal ne pèse plus que 6500 grammes.

A l'autopsie, nous trouvons l'estomac distendu par des matières alimentaires qui pèsent 560 grammes. Les injections, même à des doses massives, ne paraissent donc pas avoir une action nuisible sur l'appétit.

Les reins pèsent chacun 27 grammes; la couche corticale est légèrement jaunâtre.

Le foie est congestionné et a un poids de 350 grammes.

La rate est normale.

Les poumons sont légèrement congestionnés.

Les ovaires et l'utérus paraissent anémiés.

La vessie contient quelques centimètres cubes d'urine à reflet bleuâtre, ne contenant pas d'albumine.

Le ventricule droit du cœur ainsi que le système veineux afférent sont distendus par le sang.

Le ventricule gauche est épais, consistant; il possède des parois manifestement hypertrophiées. Ce fait, à moins que ce ne soit une simple coïncidence, tendrait à prouver que l'hydrastinine, qui détermine une élévation de la pression sanguine (voir plus loin) et une augmentation de l'activité cardiaque, peut produire, à la longue, une hypertrophie compensatrice.

Cette expérience serait à reprendre pour établir si cette substance, administrée d'une façon prolongée, est réellement à même de déterminer l'hypertrophie du cœur; car, jusqu'ici, à notre connaissance, on n'a encore signalé aucun médicament parmi les excitants du cœur, capable de développer l'hypertrophie de cet organe à l'état normal.

Nous avons fixé des morceaux des différents organes dans la liqueur de Hermann; les coupes, colorées avec la safranine ne nous permettent pas de découvrir des lésions bien caractérisées.

Pigeon. — La dose mortelle injectée dans les muscles pectoraux est de 3 à 4 centigrammes pour des pigeons de 300 à 350 grammes.

La mort arrive parfois très rapidement; 2 à 3 minutes après l'injection. L'intoxication se produit d'habitude graduellement et la mort ne survient qu'au bout de 30 à 45 minutes.

5 à 15 minutes après l'administration d'une dose mortelle, l'animal rend la nourriture renfermée dans le jabot; ce vomissement est presque constant.

A peu près en même temps, le pigeon a de la peine à se tenir en équilibre; il présente des signes de fatigue; les pattes se fléchissent sous le poids du corps.

Au bout de 10 à 15 minutes, il court en arrière, le cou tendu, le tronc dressé presque verticalement et la queue s'appuyant sur le sol: il cherche à garder l'équilibre. Il tombe bientôt sur la poitrine et ne parvient plus à se relever. Puis apparaissent des contractions cloniques avec prédominance des fléchisseurs. Quelques minutes plus tard, il présente des contractions toniques, un véritable tétanos apparaît.

Quand l'intoxication est très rapide, l'animal tombe souvent brusquement et se trouve d'emblée en tétanos sans avoir passé par les phénomènes décrits plus haut. Les pattes et les doigts sont en extension, les ailes rapprochées du tronc, parfois aussi étendues; la tête est légèrement portée en arrière.

L'animal se tient tranquille ou s'avance par la contraction des muscles du dos et en s'appuyant sur les extrémités des ailes étendues.

Le tétanos, limité aux pattes, persiste jusqu'à la mort.

Le cœur s'accélère peu de temps après l'injection.

La respiration est dyspnéique; à chaque inspiration l'animal ouvre le bec.

A l'autopsie, le cœur droit et le système veineux afférent sont remplis de sang; le cœur gauche est vide.

L'intoxication du pigeon par le chlorhydrate d'hydrastinine nous offre donc un phénomène particulier, que nous n'avons rencontré chez aucun des animaux précédents, à savoir le tétanos. L'hydrastine, au contraire, provoque chez le même animal des contractions cloniques et non toniques.

Nous avons encore institué deux séries d'expériences pour étudier chez le pigeon l'action cumulative ou l'accoutumance vis-à-vis de l'hydrastinine :

La première série comprend 4 pigeons d'un poids de 320 à 350 gr.

Le 29 et le 31 octobre 1895, nous faisons des injections de 2 centigr. A part les vomissements, que nous avons du reste constatés 5 à 10 minutes à la suite de presque toutes nos injections, nous n'observons aucun symptôme d'intoxication.

Le 2 novembre, 3 centigrammes; l'un des pigeons présente quelques contractions toniques.

Le 4, 3 centigrammes; nous n'observons rien de spécial.

Le 6, 3 centigrammes; le même pigeon, qui le 2 a eu quelques contractions toniques, meurt au bout de 45 minutes.

Le 8, 3 centigrammes; un des 3 survivants présente des contractions toniques et meurt quelques minutes après l'injection.

Le 10, 3 centigrammes; l'un des deux gagne un tétanos peu accusé pendant quelques minutes.

Le 12, 3 centigrammes; mêmes phénomènes que le 10.

Le 15, 3 centigrammes; celui qui le 10 et le 12 a présenté quelques contractions toniques, meurt au bout de 10 à 15 minutes, l'autre au bout de 45 minutes; les deux ont présenté un tétanos aux pattes.

A la 2e série, comprenant aussi 4 pigeons d'un poids de 310 à 355 gr., nous avons fait des injections de 2 centigrammes d'abord, de 3 ensuite.

Les 20, 22, 25, 27 novembre, 2 centigrammes; à part des vomissements, nous n'observons rien de particulier.

Le 29, 2 centigrammes; l'un des pigeons meurt au bout de 10 min.,



présentant des contractions tétaniques des pattes; un autre a des contractions toniques pendant 15 à 20 minutes et se remet.

Le 2 décembre, 2 centigrammes; nous ne constatons rien de particulier.

Le 4, 2 centigrammes; l'un des pigeons présente pour la première fois des contractions tétaniques pendant 15 à 20 minutes.

Les 6, 8, 10, 12, 13, 14 décembre, 2 centigrammes; aucun symptôme d'intoxication.

Le 16, 3 centigrammes; 2 pigeons meurent au bout de 20 à 25 min., l'un après avoir gagné un tétanos limité aux pattes, l'autre des convulsions toniques généralisées; le 3e ne présente que des contractions toniques pendant quelques minutes.

Les 18, 19, 20, 2 centigrammes au pigeon survivant; nous ne constatons aucun phénomène d'intoxication.

Le 23 et le 24, 3 centigrammes; rien à noter.

Le 25, 3 centigrammes; une demi-minute après l'injection, l'animal tombe, présente le tétanos des pattes; il peut encore voler à ce moment; il meurt au bout de 10 minutes dans le tétanos.

Ces deux séries d'expériences nous permettent de conclure avec certitude que le pigeon, de même que la grenouille, la souris blanche et le chien, ne présente pas d'accoutumance vis-à-vis du chlorhydrate d'hydrastinine; celui-ci continue à agir au moins avec la même intensité; il y a plutôt un certain degré d'accumulation au fur et à mesure que la médication se prolonge.

Pendant l'intoxication chronique, qui dans la 2e série a duré jusque 35 jours, il n'est survenu aucun trouble dans l'état général des pigeons; loin de dépérir, ils ont augmenté de poids. Ainsi les 3 pigeons qui ont résisté le plus longtemps dans la 2e série, pesaient avant la 1e injection, respectivement 310, 355 et 340 grammes. A leur mort ils avaient un poids de 345, 385 et 390 grammes.

L'hydrastinine n'a donc produit aucun effet nuisible sur la nutrition, peut-être une action favorable.

Conclusions. — Nos observations chez les mammifères (souris blanche, lapin, chien), tout en confirmant en grande partie les résultats obtenus par les différents auteurs, qui nous ont précédé, permettent de préciser certains points qui seront encore confirmés plus loin :

1) Nous concluons avec MARFORI, FALK, ARCHANGELSKY et VON BUNGE, que la mort survient par arrêt de la respiration, dû à la paralysie du centre respiratoire.

2) La sensibilité tactile, comme l'a déjà constaté MARFORI, augmente au début; à mesure que l'intoxication progresse, elle repasse par la normale et diminue ensuite.

3) La paralysie débute, tantôt par les membres antérieurs, tantôt par les membres postérieurs; chez certains animaux (chien) elle s'étend d'emblée aux 4 membres. Ces variations individuelles ou de race, dont la cause nous échappe, permettent d'expliquer les observations divergentes d'ARCHANGELSKY d'une part, de FALK et de MARFORI d'autre part.

La paralysie est d'origine centrale.

4) Comme ARCHANGELSKY, KISELEFF et VON BUNGE, nous avons toujours observé chez les animaux en liberté une accélération du cœur, contrairement au ralentissement signalé par MARFORI et FALK.

Quand l'intoxication est avancée, il survient un ralentissement et à certains moments une irrégularité des mouvements cardiaques.

5) L'hydrastinine possède une action vasomotrice, ce qui semble prouvé par les alternatives de dilatation et de constriction des vaisseaux de l'oreille, fait déjà signalé par FALK. Contrairement à celui-ci, nous avons observé ces alternatives jusqu'à la mort; à la fin les phénomènes de constriction, ou d'anémie, dominent.

6) La péristaltique intestinale augmente, ce qui est conforme aux observations de VON BUNGE et de DE VOS.

7) MARFORI, FALK et ARCHANGELSKY admettent qu'une action dépressive du système nerveux survient d'emblée. Nous avons, au contraire, pu enregistrer d'une façon presque constante une période d'excitation, faible il est vrai, quelques minutes après les injections. Cette excitation est d'origine centrale.

8) Nous refusons d'admettre avec KISELEFF et DE VOS, que chez les mammifères il se produit, par les administrations répétées en injection hypodermique des phénomènes d'accoutumance. Nous sommes de l'avis d'ARCHANGELSKY, qui signale une action cumulative.

9) Le fait capital qui ressort de nos observations sur le pigeon est la production du tétanos, limité ordinairement aux pattes qui se trouvent en extension forcée.

Chez certains animaux, l'hydrastinine peut donc déterminer le tétanos comme l'hydrastine; celle-ci non plus n'amène pas fatalement des contractions toniques chez tous les animaux (pigeon).

Chez le pigeon, plus sensible à l'action de chlorhydrate d'hydrastinine que les mammifères, nous avons encore observé plutôt des phénomènes d'accumulation que d'accoutumance.



Mais cette étude générale de l'intoxication aiguë et chronique du chlorhydrate d'hydrastinine ne nous permet pas encore d'expliquer le modus faciendi de ce médicament dans ses applications thérapeutiques. Nous devons, pour atteindre ce but, considérer séparément les différents systèmes de l'organisme. Avant tout, nous avons étudié les modifications qui surviennent dans les échanges nutritifs après l'administration de cette substance, afin de nous assurer si celle-ci n'agit pas d'une façon indirecte, comme modificatrice de la nutrition par exemple.

Echanges nutritifs.

Avant nous, De Vos a déjà fait des recherches dans cette direction. A notre tour, nous avons administré des doses faibles, médicinales, et des doses massives, toujours par la voie buccale sous forme de pilules ou de poudres.

Afin de rencontrer les conditions les plus différentes de nutrition, nous avons donné à une 1e série de lapins une ration journalière suffisante pour garder un bon état de nutrition (50 grammes d'avoine et 200 grammes de carottes); à une 2e série de lapins analogues, nous donnions une ration double, leur permettant de s'engraisser ; à d'autres encore une ration de moitié moindre, qui déterminât la perte en poids, l'amaigrissement. Nous avons enfin administré l'hydrastinine à un lapin, soumis à l'inanition. Nous avons complété cette série d'expériences sur le lapin par une observation sur le singe, auquel nous avons donné pendant un mois une dose journalière de 0.20 gramme en poudre.

Chaque jour, nous avons noté les ingesta et les egesta (urines et matières fécales).

Avant l'administration de l'hydrastinine, nous avons fait séjourner nos animaux pendant des semaines, deux à trois mois même, dans les cages du laboratoire, y recevant la ration habituelle, signalée plus haut. Ils pouvaient donc être considérés comme parfaitement habitués à leur nouveau régime et en équilibre de nutrition.

Chaque jour, les urines ont été analysées et cette analyse a été commencée au moins 10 jours avant la première administration d'hydrastinine et continuée pendant le même temps après suppression de la substance.

La densité des urines a été prise au moyen du densimètre de Reichmann.

Les chlorures ont été dosés par la méthode de Mohr, les phosphates

par le nitrate d'urane et la teinture de cochenille comme indicateur, l'urée par l'hypobromite de soude.

Dans les tableaux qui suivent, nous donnons les moyennes de 5 en 5 jours.

Lapin 22.

DATE	Poids	Urines	Densité	Réaction	Urée ‰	Urée pr jour	P_2O_5 ‰	P_2O_5 pr jour	NaCl ‰	NaCl pr jour	OBSERVATIONS
Du 21 au 25 août.	3022	33	1,030	alcaline	16,047	0,427	2,500	0,082	3,500	0,097	Ration hab. carottes : 200 gr. avoine : 50 gr.
26-30 août	3172	64	1,020	»	14,876	0,910	2,700	0,162	2,740	0,174	
31-4 sept.	3164	80	1,020	»	13,269	1,045	1,550	0,123	1,040	0,171	30 cent. hydr. pr jour en pilules de 10 centigr.
5-9 »	3128	78	1,024	»	17,004	1,283	1,620	0,128	2,080	0,161	
10-16 sans les 14 et 15.	3138	75	1,023	»	16,576	1,537	1,520	0,140	1,800	0,108	
17-21 sept.	3158	107	1,024	»	14,595	1,545	1,710	0,182	2,620	0,257	
22-26 »	3141	62	1,020	»	10,421	1,134	2,880	0,186	2,260	0,120	40 centigr. par jour.
27-1 octobre.	3177	67	1,031	»	10,400	1,260	2,070	0,145	3,200	0,203	
2-6 »	3162	91	1,030	»	15,078	1,379	2,830	0,265	2,620	0,254	
7-11 »	3118	98	1,020	»	14,599	1,402	2,300	0,229	2,340	0,225	
12-16 »	3140	101	1,022	»	12,946	1,269	1,000	0,103	1,820	0,169	L'hydrast. est supprimée.
17-21 »	3244	114	1,021	»	12,304	1,401	2,150	0,223	1,840	0,212	
22-26 »	3207	101	1,021	»	11,701	1,196	2,500	0,252	2,000	0,204	
27-31 »	3235	86	1,020	»	11,359	1,010	1,820	0,159	2,400	0,213	
1-5 nov.	3290	114	1,020	»	10,052	1,143	2,300	0,236	2,820	0,333	Le 2 nov. il reçoit une seule dose de 60 centigr.
6-10 »	3356	115	1,016	»	9,551	1,088	2,360	0,209	2,460	0,279	
11-15 »	3334	133	1,019	»	8,144	1,054	1,960	0,251	3,320	0,425	Le 13, » 14, » 15 : 70 centigr. pr jour.
16-20 »	3370	109	1,019	»	8,443	0,900	1,570	0,164	3,840	0,391	Du 16 au 19, 80 centigr. par jour.
21-25 »	3432	93	1,020	»	11,057	1,050	1,990	0,186	3,720	0,355	Les 20 et 21, 90 centigr.
26-30 »	3454	113	1,019	»	11,459	1,324	1,800	0,213	2,960	0,328	

Du 31 août au 23 septembre, le lapin 22 reçoit une dose journalière de 30 centigrammes; du 24 septembre au 15 octobre, 40 centigrammes. L'hydrastinine est ensuite supprimée pendant 29 jours à l'exception du 2 novembre où l'animal reçoit 60 centigrammes. A partir du 13 novembre, le lapin prend des doses progressives de 70, 80 et 90 centigrammes.

Le 22 novembre, toute médication est supprimée.

L'examen de ce tableau nous permet de constater que pendant l'administration de l'hydrastinine le poids de l'animal est resté sensiblement constant. Pendant la période (29 jours) où le lapin n'a pas pris d'hydrastinine le poids a augmenté. Pendant les jours des fortes doses, il est resté presque stationnaire et s'est de nouveau accru après suppression de la substance.

Urée : Par des doses faibles (30 à 40 centigrammes) la quantité d'urée augmente; elle diminue au contraire par des doses massives.

Phosphates : Au début de l'ingestion des faibles doses, la quantité des

phosphates diminue, mais revient toutefois normale pendant la médication. Des doses fortes déterminent une diminution.

Chlorures : La quantité des chlorures éliminés n'est pas influencée par l'administration de l'hydrastinine.

Lapin 37.

DATE.	Poids	Urines	Densite	Réaction	Urée °/oo	Urée pr jour	P_2O_5 °/oo	P_2O_5 pr jour	NaCl °/oo	NaCl pr jour	OBSERVATIONS.
Du 21 au 25 août.	2864	63	1,026	alcaline	15,083	1,016	3,856	0,259	4,440	0,290	Ration hab. {carottes : 200 gr. avoine : 50 gr.
26-30 »	2941	88	—	»	17,339	—	3,230	0,285	3,340	0,278	
31-4 septembre.	3011	108	1,020	»	12,767	1,348	2,700	0,291	2,140	0,220	Ration double à partir du 31 jusqu'à la fin.
5-9 »	3116	105	1,022	»	12,364	1,286	2,000	0,213	1,760	0,194	
10-15 sans les 14 et 15.	3186	158	1,023	»	10,057	1,703	2,400	0,378	1,780	0,274	
17-21 septembre.	3258	167	1,024	»	11,560	1,960	2,350	0,391	2,020	0,320	
22-26 »	3320	170	1,024	»	11,660	1,991	2,780	0,467	1,809	0,304	
27-1 octobre.	3275	131	1,029	»	13,067	1,631	3,270	0,431	2,360	0,311	
2-6 »	3335	142	1,027	»	10,454	1,506	2,400	0,370	2,220	0,308	
7-11 »	3367	185	1,022	»	9,052	1,820	2,130	0,343	1,720	0,312	
12-16 »	3456	234	1,018	»	10,052	2,415	1,700	0,431	1,680	0,305	
17-21 »	3478	190	1,018	»	9,852	1,752	1,800	0,347	2,240	0,454	3 × 10 centigr. d'hydr. par j.
22-26 »	3416	133	1,020	»	10,454	1,376	1,000	0,211	2,440	0,324	» » »
27-31 »	3407	121	1,020	»	10,153	1,103	2,240	0,254	3,200	0,350	» » »
1-5 novembre.	3306	129	1,020	»	8,544	1,078	2,030	0,259	2,900	0,376	» » »
6-10 »	3357	119	1,022	»	9,853	1,106	2,180	0,243	3,460	0,394	A partir du 9 : 4 × 10 centigr.
11-15 »	3325	99	1,023	»	7,428	0,778	2,180	0,216	4,009	0,371	» » »
16-20 »	3423	122	1,023	»	10,679	1,278	2,440	0,413	4,140	0,408	» » »
21-25 »	3406	125	1,023	»	11,158	1,349	2,100	0,260	3,120	0,353	A partir du 21, l'hydrastinine est supprimée.
26-30 »	3534	155	1,018	»	8,443	1,295	2,022	0,279	2,800	0,417	

A partir du 31 août et pendant toute l'expérience, l'animal reçoit une ration journalière double.

Le 17 octobre, il prend 30 centigrammes par jour ainsi que les jours suivants ; du 6 novembre au 21 novembre, 40 centigrammes.

Poids : Le poids augmente graduellement tant que l'animal ne reçoit pas d'hydrastinine ; pendant toute la période où il en prend, le poids reste stationnaire et diminue même légèrement.

Après la suppression, il s'accroit de nouveau sensiblement.

Urée : La quantité d'urée diminue pendant l'administration de l'hydrastinine ; elle devient de nouveau plus grande après la suppression de la substance.

Phosphates : Il se produit, sous l'influence de l'hydrastinine une diminution dans l'élimination des phosphates.

Chlorures : L'ingestion de l'hydrastinine détermine dans les urines une augmentation de la quantité des chlorures.

Au début, l'animal a laissé de temps en temps une partie de sa ration double ; à partir du 11 septembre, il l'a toujours mangée entièrement.

A la suite de l'administration de l'hydrastinine, l'appétit diminue : les 1ers jours, il ne laisse que de temps en temps une partie de sa nourriture; à partir du 3 novembre, il laisse chaque jour une quantité notable, quelquefois même plus de la moitié.

Quand l'hydrastinine a été supprimée, l'appétit est redevenu excellent et le lapin a mangé toute sa ration double. Une seule fois, après avoir pris 40 centigrammes, il est survenu de la diarrhée.

Lapin 50.

DATE	Poids	Urines	Densite	Reaction	Urée ‰	Urée pr jour	P_2O_5 ‰	P_2O_5 pr jour	NaCl ‰	NaCl pr jour	OBSERVATIONS
Du 21 au 25 août.	3055	45	1,031	alcaline	16,385	0,729	4,620	0,200	3,100	0,143	Ration hab. carottes : 200 gr. avoine : 50 gr.
26 au 30 »	3088	59	1,024	»	15,782	0,906	3,040	0,176	2,320	0,137	A partir du 31, ration double et 3 × 10 centigr. par jour.
31-4 septembre.	3109	66	1,020	»	14,777	[illegible]	2,242	0,147	1,720	0,110	
5-9 »	3333	87	1,026	»	14,073	1,273	1,780	0,165	1,320	0,111	
10-16 sans les 14 et 15.	3489	142	1,024	»	12,866	1,747	1,850	0,257	1,740	0,243	
17-21 septembre.	3578	133	1,026	»	12,766	1,746	1,730	0,223	2,780	0,356	
22-26 »	3679	129	1,028	»	14,777	1,863	2,640	0,334	2,340	0,304	A partir du 23, 4 × 10 centigr.
27-1r octobre.	3701	107	1,034	»	18,296	1,950	4,350	0,462	2,840	0,210	
2-6 »	3775	173	1,027	»	12,264	2,016	2,400	0,424	2,400	0,400	
7-11 »	3713	168	1,024	»	11,566	1,870	1,760	0,289	2,000	0,320	
12-16 »	3835	169	1,020	»	10,957	1,826	1,180	0,211	1,900	0,323	A partir du 15, l'hydrastinine est supprimée.
17-21 »	3907	213	1,019	»	7,450	2,002	1,290	0,272	2,360	0,501	
22-26 »	3906	175	1,019	»	10,756	1,756	1,610	0,241	2,300	0,380	
27-31 »	4057	174	1,020	»	11,367	1,910	1,900	0,312	2,600	0,427	
1r au 5 novemb.	4156	203	1,018	»	8,646	1,744	1,116	0,213	2,58[illegible]	0,520	
6-10 »	4194	156	1,024	»	11,863	1,810	2,050	0,282	3,340	0,518	
11-15 »	4227	174	1,021	»	9,147	1,426	1,880	0,303	3,380	0,591	
16-20 »	4270	142	1,021	»	10,960	1,554	2,100	0,303	2,600	0,366	
21-25 »	4371	150	1,021	»	11,278	1,782	1,410	0,224	3,340	0,509	A partir du 21, 4 × 10 centigr.
26-30 »	4400	153	1,022	»	11,861	1,764	1,520	0,221	3,380	0,529	
1r au 5 décemb.	4396	173	1,020	»	8,747	1,512	1,500	0,261	3,500	0,603	Le 3, 5 × 10 centigr. Le 4, 7 × 10 » Le 5, 9 × 10 » Le 6, 13 × 10 » A partir du 7, l'hyd. est supprimée.
6-10 »	4352	116	1,022	»	9,540	1,082	1,710	0,170	4,160	0,463	
11-15 »	4408	138	1,024	»	10,756	1,427	1,900	0,260	3,780	0,514	Depuis 2 jours, le lapin est malade ; il refuse de manger.

Dès le 31 août, l'animal reçoit, en même temps qu'une ration double, 30 centigrammes d'hydrastinine par jour; 40 centigrammes à partir du 23 septembre. Du 15 octobre au 21 novembre, il n'en reçoit pas; du 21 novembre au 2 décembre, 40 centigrammes; les jours suivants, des doses croissantes jusque 130 centigrammes. A partir du 7 décembre, l'hydrastinine est supprimée.

Poids : Dès le début de la ration journalière double, pendant les périodes d'administration et de suppression de l'hydrastinine, le poids augmente graduellement.

Aux doses massives, le poids diminue pour augmenter de nouveau après suspension de la médication.

Urée : L'hydrastinine ne semble pas modifier la quantité d'urée éliminée. Les premiers jours qui suivent l'ingestion des doses massives, il y a une diminution de l'urée.

Phosphates : Par des doses faibles, la quantité des phosphates augmente; par des doses massives, elle diminue.

Chlorures : Des doses faibles déterminent une diminution de la quantité des chlorures; des doses massives, une augmentation.

Pendant la période où l'animal prend l'hydrastinine, il laisse de temps en temps une partie de sa ration double; dès qu'on la supprime, il mange sa nourriture toujours entièrement.

De temps en temps, pendant l'administration de l'hydrastinine, il survient de la diarrhée.

Lapin 52.

DATE.	Poids	Urines	Densité	Réaction	Urée °/oo	Urée pr jour	P_2O_5 °/oo	P_2O_5 pr jour	NaCl °/oo	NaCl pr jour	OBSERVATIONS.
Du 21 au 25 août.	2840	47	1,028	alcaline	13,268	0,619	4,010	0,177	4,580	0,200	Ration hab. carottes : 200 gr. avoine : 50 gr.
26-30 »	2888	56	1,025	»	13,771	0,775	2,630	0,128	2,480	0,138	
31-4 septembre	2818	35	1,031	»	17,591	0,533	4,540	0,144	2,040	0,079	A partir du 31, la moitié de la ration.
5-9 »	2765	22	—	»	14,575	0,329	3,560	0,081	2,060	0,042	
10-16 sans les 14 et 15.	2742	42	1,031	»	14,575	0,647	4,050	0,169	1,580	0,062	
17-21 septembre.	2662	34	1,031	»	14,877	0,502	3,860	0,130	2,180	0,070	
22-26 »	2621	32	1,033	»	15,581	0,489	3,650	0,120	1,640	0,053	
27-1 octobre.	2591	39	1,034	»	13,972	0,535	4,250	0,144	2,500	0,095	
2-6 »	2550	52	1,031	»	13,072	0,673	3,740	0,192	2,140	0,112	
7-11 »	2546	56	1,025	»	13,872	0,780	3,260	0,177	1,920	0,109	
12-16 »	2522	64	1,024	»	12,565	0,779	3,000	0,190	1,800	0,110	
17-21 »	2402	50	1,022	»	11,459	0,604	2,270	0,184	2,320	0,112	A partir du 17. 3 × 10 centigr. pr jour.
22-26 »	2452	51	1,022	»	10,465	0,611	2,370	0,287	1,760	0,092	
27-31 »	2450	54	1,026	»	10,060	0,452	2,720	0,133	1,880	0,099	
1-5 novembre.	2444	54	1,022	»	11,962	0,637	2,820	0,147	2,360	0,127	
6-10 »	2410	64	1,022	»	10,856	0,683	2,230	0,136	2,420	0,154	A partir du 9. 4 × 10 centigr.
11-15 »	2326	60	1,025	»	10,364	0,732	2,150	0,127	2,520	0,150	
16-20 »	2348	68	1,021	»	11,258	0,775	1,820	0,123	3,280	0,224	
21-25 »	2151	44	1,025	»	32,760	1,443	3,680	0,161	5,260	0,232	Soumis à l'inanition le 21, encore tous les jours 4 × 10 centigr.
26-30 »	1741	26	1,041	acide	43,422	1,128	5,480	0,141	5,040	0,126	
1-3 décembre.	1430	25	—	»	51,935	1,347	3,700	0,106	4,100	0,112	Mort le 3, à 5 h. 30 m. de l'après-midi.

A partir du 31 août, le lapin ne reçoit plus que la moitié de sa ration habituelle.

Du 17 octobre au 8 novembre, il prend journellement 30 centigrammes d'hydrastinine; du 9 au 20 novembre, 40 centigrammes.

Le 21 novembre, il est soumis à l'inanition complète, mais il continue néanmoins à prendre les 40 centigrammes.

La mort survient le 3 décembre, après 12 jours d'inanition.

Poids : Le poids diminue plus rapidement les premières semaines sans hydrastinine, que les semaines suivantes avec cette substance.

Pendant l'inanition, le poids tombe de 2340 à 1350 grammes.

Urée : L'élimination de l'urée n'est guère modifiée par l'action de l'hydrastinine.

Pendant l'inanition, elle augmente notablement.

Phosphates : L'hydrastinine n'influence d'aucune façon l'élimination des phosphates; l'inanition l'augmente très sensiblement.

Chlorures : La quantité des chlorures s'accroît progressivement dès le début de la demi ration; cette augmentation se maintient pendant l'administration du chlorhydrate d'hydrastinine.

Lapin 53.

DATE	Poids	Urines	Densite	Réaction	Urée ‰	Urée pr jour	P_2O_5 ‰	P_2O_5 pr jour	NaCl ‰	NaCl pr jour	OBSERVATIONS
Du 21-25 août.	2833	50	1,035	alcaline	21,757	1,023	6,030	0,267	5,040	0,215	Ration hab. carottes : 200 gr. avoine : 50 gr.
26-30 »	2024	57	1,031	»	17,329	0,070	3,610	0,196	2,060	0,117	
31-4 septembre.	2863	53	—	»	25,531	1,165	4,600	0,209	2,680	0,167	A partir du 31, demi ration et 3 × 10 centigr. hydr. par j.
5-9 »	2774	42	—	»	22,818	0,952	4,200	0,175	1,960	0,084	
10-16 sans les 14 et 15.	2711	44	1,030	»	—	—	3,010	0,130	2,680	0,097	
17-21 septembre.	2689	58	1,022	»	18,098	1,100	2,550	0,135	2,440	0,139	
22-26 »	2667	30	—	»	20,908	0,663	2,960	0,100	2,620	0,0.2	A partir du 23, 4 × 10 centig.
27-1 octobre.	2650	51	1,027	»	15,279	0,802	2,030	0,107	2,520	0,125	
2-6 »	2614	50	1,032	»	16,183	0,811	3,340	0,175	3,120	0,157	
7-11 »	2503	66	1,025	»	13,870	0,808	2,290	0,161	2,400	0,156	
12-16 »	2561	50	1,026	»	15,684	0,803	2,230	0,111	2,400	0,120	
17-21 »	2600	52	—	»	15,684	0,540	2,400	0,125	2,080	0,088	A partir du 15, l'hydrastinine est supprimée.
22-27 sans le 25.	2616	81	1,020	»	13,771	1,053	2,500	0,206	2,360	0,179	
28-1 novembre.	2588	76	1,021	»	13,072	0,769	3,000	0,220	2,400	0,185	
2-6 »	2514	76	1,020	»	14,274	1,077	2,740	0,210	1,320	0,097	
7-11 »	2452	56	—	»	10,050	0,680	2,250	0,158	3,340	0,180	
12-16 »	2454	60	1,023	»	13,067	0,920	2,830	0,208	1,040	0,136	
17-21 »	2415	54	1,022	»	12,464	0,686	2,430	0,134	3,180	0,172	
22-26 »	2143	34	1,031	acide	32,267	0,741	4,610	0,138	4,880	0,100	Le 21, soumis à l'inanition.
27-1 décembre.	1792	26	1,038	»	49,858	1,304	5,300	0,144	3,800	0,104	Mort dans la nuit du 1 au 2 décembre.

A partir du 31 août, le lapin ne reçoit plus que la moitié de la ration habituelle et 30 centigrammes d'hydrastinine par jour; depuis le 23 septembre, 40 centigrammes. Le 15 octobre, nous supprimons les pilules, et le 21 novembre, l'animal est soumis à l'inanition complète; il meurt 10 jours plus tard.

Poids : Le poids diminue rapidement à partir du moment où l'on ne donne plus que la moitié de la ration habituelle et pendant que l'on administre l'hydrastinine; les dernières semaines, la diminution est plus lente.

Urée : L'hydrastinine ne détermine guère de modifications dans l'élimination de l'urée.



Phosphates : L'élimination des phosphates est plus faible pendant l'ingestion de l'hydrastinine; elle est beaucoup plus grande pendant l'inanition.

Chlorures : La quantité des chlorures n'est pas modifiée.

Singe.

DATE	Urines	Densité	Réaction	Urée ‰	Urée p^r jour	P_2O_5 ‰	P_2O_5 p^r jour	NaCl ‰	NaCl p^r jour	OBSERVATIONS
Du 2 au 6 nov.	112	1,017	alcaline	8,041	0,865	0,140	0,015	5,980	0,636	
7-11 »	85	1,022	»	8,847	0,740	0,170	0,014	8,540	0,722	Les 11, 12 et 13, 10 centigr. d'hydrastinine.
12-16 »	72	1,019	»	7,886	0,551	0,220	0,015	6,940	0,482	A partir du 14, 20 centigr. par jour.
17-21 »	63	1,020	»	9,348	0,589	0,170	0,010	7,400	0,425	
22-26 »	78	1,022	»	10,253	0,742	0,150	0,012	8,160	0,593	
27-1^r décembre	84	1,020	»	10,454	0,883	0,400	0,044	5,980	0,471	
2-6. »	81	1,021	»	7,744	0,628	0,270	0,022	7,500	0,618	
7-11 »	77	1,021	»	7,752	0,714	0,180	0,014	6,000	0,434	
12-16 »	75	1,022	»	8,540	0,603	0,130	0,009	8,200	0,631	
17-21 »	65	1,024	»	9,851	0,602	0,130	0,008	7,620	0,539	L'hydrastinine est supprimée le 17.
22-26 »	64	1,021	»	8,544	0,520	0,110	0,007	6,840	0,461	

Le singe d'un poids de 2600 grammes, mis en cage le 17 octobre, reçoit journellement une ration très fixe, composée de :

100 grammes de carottes,
50 » de pain,
25 » d'avoine.

Du 11 au 13 novembre, il prend 10 centigrammes d'hydrastinine; du 14 novembre au 16 décembre, 20 centigrammes.

Poids : diminue légèrement; il est de 2500 grammes le 16 décembre et est remonté à 2620 grammes le 26 décembre.

Urée : au début de l'administration de l'hydrastinine, il y a une diminution de la quantité d'urée; cette diminution n'est pas persistante et l'élimination redevient bientôt normale.

Phosphates : La quantité des phosphates, très faible à l'état normal, ne se modifie pas sous l'influence de l'hydrastinine.

Chlorures : il se produit une légère diminution dans l'élimination des chlorures.

Conclusions. — En comparant entre eux les différents tableaux, nous sommes amené à conclure que le poids, chez les animaux recevant la ration habituelle ou double, n'est pas sensiblement modifié par le chlorhydrate d'hydrastinine à faibles doses. A des doses plus fortes, l'augmentation de poids s'arrête; il survient même un amaigrissement.

Chez les animaux ne recevant que la moitié de la ration habituelle, l'amaigrissement ne semble pas influencé par l'hydrastinine.

Urée : à des doses faibles, la substance ne modifie guère la quantité d'urée éliminée; à des doses fortes, celle-ci diminue.

Phosphates : L'élimination des phosphates diminue par l'administration de l'hydrastinine.

Chlorures : La quantité des chlorures ne semble pas se modifier.

L'appétit, sous l'influence de faibles doses, n'est pas altéré; il diminue sensiblement par des doses plus fortes.

La diarrhée survient assez souvent après l'ingestion de doses même faibles.

Les animaux soumis à l'inanition résistent au moins aussi longtemps quand on leur administre l'hydrastinine que quand on la supprime.

L'urine prend par l'administration du chlorhydrate d'hydrastinine une coloration plus foncée que normalement; celle-ci n'est pas due aux pigments biliaires, car on n'obtient pas avec l'acide nitrique, renfermant des traces d'acide nitreux, la réaction caractéristique de GMELIN.

Nous n'avons jamais constaté dans les urines la présence de sucre ou d'albumine.

Contrairement aux observations de VON BUNGE, la quantité d'urine diminue par l'administration de l'hydrastinine, surtout à des doses massives. Nous n'avons cependant pas observé comme FALK cette forte oligurie allant jusqu'à l'anurie. Après l'injection de doses mortelles, la mort survenant déjà au bout d'une à deux heures, nous avons observé, d'une façon constante, la présence de la substance dans l'urine contenue dans la vessie.

CIRCULATION.

Comme l'action du chlorhydrate d'hydrastinine se manifeste surtout dans les états pathologiques de la circulation, il était à présumer qu'elle détermine essentiellement des modifications dans cette fonction. Nous avons donc été amené à reprendre avec un soin particulier l'étude de son influence sur l'appareil circulatoire. Nous exposons le résultat de ces recherches dans le chapitre présent.

Nous avons déjà dit, en traitant de l'intoxication générale par l'hydrastinine, que chez les animaux à sang chaud il survient une accélération du pouls. Quelquefois, par l'administration d'une dose mortelle, après une accélération de peu de durée (5 à 10 minutes) nous avons constaté un ralentissement progressif, sans que cependant le pouls devienne moins fréquent qu'à l'état normal. La même observation a été



faite par Archangelsky. Marfori et Falk, au contraire, signalent d'une façon constante un ralentissement des mouvements cardiaques.

Si nous examinons de près les expériences de Falk, celui-ci a compté chez le lapin, à l'état normal, 20 à 27 pulsations par 5 secondes, c'est-à-dire 240 à 324 à la minute. Les animaux étaient fixés et par conséquent sous le coup d'une émotion violente; c'est ainsi que nous expliquons cette fréquence si grande avant toute administration d'hydrastinine. Si, dans ces conditions, on fait des injections, la substance agit sur un cœur déjà très excité. Dès lors, l'hydrastinine n'est pas le seul facteur qui intervient dans les modifications de la fréquence et il ne faut donc pas les attribuer exclusivement à l'action de cette substance. Par contre, les changements que l'on observe chez les animaux en liberté inspirent bien plus de confiance. Dans toutes nos expériences précédentes, les animaux restaient tout-à-fait libres; dans nos observations qui suivent, où nous étudions en détail la circulation après administration de chlorhydrate d'hydrastinine, nous avons aussi dû lier les animaux. Nous avons également constaté cette accélération sous l'influence de la contention, et l'augmentation de la fréquence des mouvements cardiaques après les injections de chlorhydrate d'hydrastinine n'est pas aussi marquée que chez les animaux en liberté; l'accélération peut même ne pas survenir.

Nous avons pris un grand nombre de tracés avec le kymographe de Gad (1) sur des lapins, des chiens et des chats. L'administration de l'hydrastinine a été faite en injections intraveineuses et hypodermiques chez des animaux normaux, simplement fixés par l'appareil de Czermak, ou curarisés, ou après soustraction sanguine, ou après narcose chloralique.

Nous commençons par l'étude des injections intraveineuses chez des animaux normaux. Toutes ont été faites dans la veine jugulaire externe sous une pression constante et sous un volume de cinq centimètres cubes.

I. Injection intraveineuse de 1 centigramme :

Lapin N° 36. Poids : 2533 grammes.

Fréquence du pouls. —	Avant l'injection :	130 en 30 secondes.
	5 minutes après l'injection :	136 » » »
	10 » » »	130 » » »
	15 » » »	129 » » »
	20 » » »	140 » » »

(1) Kurzes Lehrbuch der Physiologie des Menschen von Gad und Heymans, S 362.

30	minutes	après	l'injection :	132	en	30	secondes.
40	»	»	»	140	»	»	»

Amplitude des ondes pulsatiles. — Ne semble guère influencée.

Pression. — A) *minima :* s'élève légèrement pendant l'injection et les 2 à 3 minutes qui suivent, redevient normale et subnormale ensuite.

B) *maxima :* subit les mêmes modifications que la pression minima, mais ne descend pas en dessous de la normale.

2) Lapin N° 17. Poids : 2480 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :				164	en	30	secondes.
5	minutes	après	l'injection :	150	»	»	»
10	»	»	»	146	»	»	»
15	»	»	»	151	»	»	»
20	»	»	»	151	»	»	»
25	»	»	»	160	»	»	»
30	»	»	»	164	»	»	»

Amplitude. — Diminue légèrement pendant l'injection et les 35 minutes qui suivent; elle redevient normale ensuite.

Pression. — A) *minima* : s'élève pendant l'injection et les 30 à 35 minutes qui suivent, pour redevenir normale.

B) *maxima* : s'élève légèrement pendant l'injection et redevient normale dès la 2e minute après l'administration de l'hydrastinine.

II. Injection intraveineuse de 5 centigrammes.

Lapin N° 36. Poids : 2533 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :				138	en	30	secondes.
5	minutes	après	l'injection :	145	»	»	»
10	»	»	»	129	»	»	»
15	»	»	»	120	»	»	»
30	»	»	»	128	»	»	»
40	»	»	»	126	»	»	»
45	»	»	»	131	»	»	»

Amplitude. — Diminue légèrement pendant l'injection, redevient normale après l'injection et dépasse l'amplitude initiale pendant les 5 minutes qui suivent; elle tombe ensuite sous la normale pendant une heure.

Pression. — A) *minima* : s'élève dès le début de l'injection, se maintient plus élevée pendant 35 à 40 minutes et tombe ensuite en dessous de la normale.

B) *maxima* : s'élève pendant et 15 minutes après l'injection, reste normale pendant 20 minutes et devient ensuite subnormale.

2) Lapin N° 96. Poids : 2550 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :				142	en	30	secondes.
5 minutes après l'injection :				134	»	»	»
10	»	»	»	147	»	»	»
15	»	»	»	145	»	»	»
20	»	»	»	150	»	»	»
30	»	»	»	143	»	»	»

Amplitude. — Diminue sensiblement pendant l'injection, redevient graduellement plus grande pour atteindre la normale au bout de 25 minutes et la dépasser ensuite.

Pression. — A) *minima* : s'élève pendant l'injection; au bout de 2 à 3 minutes elle est devenue normale, et subnormale au bout de 10 à 15 minutes.

B) *maxima* : s'élève pendant l'injection et les premières secondes qui suivent, redevient normale, descend en dessous de la hauteur initiale pendant 20 à 25 minutes pour se relever jusqu'à la normale.

III. INJECTION INTRAVEINEUSE DE 10 CENTIGRAMMES.

Lapin N° 36.

Fréquence. — Avant l'injection :				134	en	30	secondes.
5 minutes après l'injection :				140	»	»	»
10	»	»	»	144	»	»	»
15	»	»	»	174	»	»	»
20	»	»	»	148	»	»	»
30	»	»	»	166	»	»	»
40	»	»	»	165	»	»	»
50	»	»	»	162	»	»	»
60	»	»	»	157	»	»	»

Amplitude. — Diminue notablement pendant l'injection; la plus forte diminution se produit la 1e minute qui suit l'administration; l'amplitude augmente ensuite graduellement pour atteindre la normale au bout de 6 à 7 minutes.

Pression. — A) *minima* : s'élève rapidement pendant et la 1e minute qui suit l'injection; elle baisse ensuite peu à peu mais dépasse la normale pendant toute l'expérience.

B) *maxima* : s'élève moins pendant l'injection; dès la 2e minute qui suit, elle est redevenue normale.

2) Lapin N° 7. Poids : 2500 grammes.

Fréquence. —	Avant l'injection :	139 en 30 secondes.
	pendant »	116 » » »
	1 minute après l'injection :	120 » » »

Suit un ralentissement progressif et rapide jusqu'à la mort, qui survient 4 minutes après l'injection.

Amplitude. — Diminue notablement pendant, et la 1e minute qui suit l'injection; elle augmente ensuite rapidement; les 2 dernières minutes, elle est sensiblement plus grande que normalement; puis, elle diminue jusqu'à la mort.

Pression. — A) *minima* : s'élève considérablement pendant, et les 2 premières minutes qui suivent l'injection, tombe ensuite rapidement en dessous de la normale jusqu'à la mort.

B) *maxima* : s'élève un peu pendant, et la 1e minute qui suit l'injection; puis, tombe graduellement en dessous de la normale jusqu'à la mort.

La respiration est arrêtée dès la fin de l'injection. La dose de 10 centigrammes en injection intraveineuse n'est cependant pas ordinairement mortelle; à différentes reprises dans nos expériences ultérieures nous avons fait des injections de 10, 15 centigrammes sans rencontrer une seule fois des menaces de mort.

Cette observation, ainsi que la suivante, sont donc des faits exceptionnels, que nous signalons ici pour montrer les modifications du cœur, quand la mort survient après une injection intraveineuse.

IV. Injection intraveineuse de 15 centigrammes.

Lapin N° 36. Poids : 2583 grammes.

Fréquence. —	Avant l'injection :	139 en 30 secondes.
	pendant »	57 » » »
	immédiatement après l'injection :	98 » » »
	1 minute » »	96 » » »

Amplitude. — Diminue rapidement pendant l'injection, puis devient plus grande pour diminuer ensuite jusqu'à la mort.

Pression. — A) *minima* : s'élève rapidement pendant l'injection, tombe ensuite progressivement jusqu'à la mort.

B) *maxima* : subit les mêmes modifications que la pression minima.

La respiration s'arrête déjà pendant l'injection.

Comme on peut le remarquer d'après nos expériences précédentes et celles qui suivent, nous avons employé les-mêmes animaux pour plusieurs



injections; nous avons eu soin de les espacer assez, pour que l'action d'une dose fut entièrement épuisée avant d'en faire une 2e, ou bien d'attendre un nombre de jours suffisamment grand, pour avoir affaire à un animal complètement rétabli d'une opération antérieure.

I. Injection intraveineuse de 1 centigramme.

Chien. Poids : 3,500 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :	70 en 30 secondes.
	5 minutes après l'injection :	78 » » »
	10 » » »	74 » » »
	15 » » »	71 » » »

Amplitude. — Ne change pas pendant, et les 5 minutes qui suivent l'injection; elle augmente légèrement ensuite.

Pression. — A) *minima* : s'élève légèrement pendant, et les premières minutes qui suivent l'injection; au bout de 5 minutes, elle est redevenue normale.

B) *maxima* : subit les mêmes modifications que la pression minima.

II. Injection intraveineuse de 5 centigrammes.

Chien (le même qui a reçu 1 centigramme).

Fréquence. — Avant l'injection :		65 en 30 secondes.
	5 minutes après l'injection :	75 » » »
	10 » » »	73 » » »
	15 » » »	73 » » »
	20 » » »	66 » » »
	25 » » »	72 » » »
	30 » » »	78 » » »
	40 » » »	83 » » »
	45 » » »	87 » » »

Amplitude. — Diminue légèrement pendant l'injection; au bout de 5 à 10 minutes elle redevient normale.

Pression. — A) *minima* : s'élève dès le début de l'injection; cette élévation se maintient pendant toute la durée de l'expérience.

B) *maxima* : subit des modifications analogues à celles de la pression minima.

III. Injection intraveineuse de 10 centigrammes.

Chien. Poids : 3,000 kilogr. (le même qui a été injecté de 1 à 5 centigr.)

Fréquence. — Avant l'injection : 87 en 30 secondes.

5 minutes après l'injection :				89 en 30 secondes.			
10	»	»	»	83	»	»	»
15	»	»	»	89	»	»	»
20	»	»	»	84	»	»	»
25	»	»	»	92	»	»	»
30	»	»	»	82	»	»	»
35	»	»	»	94	»	»	»
40	»	»	»	90	»	»	»
50	»	»	»	86	»	»	»

Amplitude. — Diminue graduellement pendant, et surtout les premières minutes qui suivent l'injection; puis, elle devient graduellement plus grande sans atteindre la normale à la fin de l'expérience.

Pression. — A) *minima* : s'élève sensiblement pendant, et après l'injection; elle dépasse la normale pendant toute l'expérience.

B) *maxima* : s'élève pendant, et les premières minutes qui suivent l'injection; au bout de 5 minutes, elle redevient normale.

IV. Injection intraveineuse de 15 centigrammes.

Chien. Poids : 3,500 kilogr. (le même qui a été injecté de 1, 5 et 10 centigr.)

Fréquence. — Avant l'injection : 71 en 30 secondes.

5 minutes après l'injection :				89	»	»	»
10	»	»	»	81	»	»	»
15	»	»	»	79	»	»	»
20	»	»	»	88	»	»	»
25	»	»	»	83	»	»	»
30	»	»	»	80	»	»	»
35	»	»	»	87	»	»	»
40	»	»	»	90	»	»	»
45	»	»	»	94	»	»	»
55	»	»	»	84	»	»	»

Amplitude. — Diminue pendant, et les 5 minutes qui suivent l'injection; elle devient normale, et subnormale ensuite jusqu'à la fin de l'expérience.

Pression. — A) *minima* : s'élève pendant, et les 5 à 10 minutes qui suivent l'injection pour redevenir normale.

B) *maxima* : s'élève pendant, et après l'injection, baisse ensuite légèrement, mais dépasse la normale pendant toute l'expérience.

V. Injection intraveineuse de 20 centigrammes.

Chien. Poids : 4352 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :				74	en	30	secondes.
5 minutes après l'injection :				61	»	»	»
10	»	»	»	56	»	»	»
20	»	»	»	71	»	»	»
25	»	»	»	61	»	»	»
35	»	»	»	66	»	»	»
45	»	»	»	71	»	»	»

Amplitude. — Est augmentée notablement pendant toute l'expérience, sauf tout au début de l'injection, où, pendant quelques secondes, elle est subnormale.

Pression. — a) *minima* : à cause de l'amplitude des ondes pulsatiles, elle ne change guère.

b) *maxima* : s'élève notablement par l'injection; cette élévation est persistante.

VI. Injection intraveineuse de 30 centigrammes.

Chien. Poids : 4350 gr. (le même qui a été injecté de 20 centigr.)

Fréquence. — Au début de l'injection, il y a une accélération, qui est bientôt remplacée par un ralentissement jusqu'à la mort.

Amplitude. — Sauf au début de l'injection, elle augmente notablement, puis elle tombe graduellement jusqu'à la mort, qui survient environ 5 min. après l'injection.

Pression. — a) *minima* : dès la fin de l'injection, tombe en dessous de la normale et après un relèvement momentané, baisse graduellement jusqu'à la mort.

b) *maxima* : s'élève rapidement à la fin de l'injection, se maintient au dessus de la normale pendant les premières minutes, tombe ensuite graduellement jusqu'à la mort.

I. Injection intraveineuse de 1 centigramme.

Chat N° 2. Poids 2325 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :				126	en	30	secondes.
5 minutes après l'injection :				124	»	»	»
10	»	»	»	125	»	»	»
15	»	»	»	124	»	»	»
20	»	»	»	129	»	»	«
30	»	»	»	126	»	»	»

Amplitude. — Augmente légèrement dès le début de l'injection ; cette augmentation reste permanente.

Pression. — A) *minima* : s'élève un peu pendant, et les 5 minutes qui suivent l'injection ; elle devient ensuite très faiblement subnormale.

B) *maxima* : s'élève pendant, et les 5 minutes qui suivent l'injection, puis redevient normale.

II. Injection de 10 centigrammes.

Chat N° 1. Poids : 2100 grammes.

Fréquence. — Avant l'injection :	88 en 30 secondes.
5 minutes après l'injection :	96 » » »
10 » » »	90 » » »
15 » » »	84 » » »
20 » » »	82 » » »
30 » » »	78 » » »
45 » » »	84 » » »
60 » » »	cœur irrégulier : 58 à 86
75 » » »	85 en 30 secondes.

Amplitude. — Diminue légèrement pendant l'injection, redevient bientôt normale et surnormale pendant tout le reste de l'expérience.

Pression. — A) *minima* : s'élève rapidement dès le début de l'expérience, revient lentement à la normale, qui est atteinte au bout de 15 à 20 minutes et s'y maintient pendant le reste de l'expérience.

B) *maxima* : s'élève rapidement dès le début de l'injection, redescend ensuite, mais reste surnormale jusqu'à la fin.

III. Injection intraveineuse de 15 centigrammes.

Chat N° 2 (le même qui a été injecté de 1 centigramme).

Fréquence. — Avant l'injection :	126 en 30 secondes.
Pendant l'injection :	120 » » »
1 minute après l'injection :	91 » » »
2 minutes » »	72 » » »

Pression. — A) *minima* : tombe au début de l'injection, redevient normale et de nouveau subnormale à la fin de l'injection ; après une élévation, la première minute qui suit l'administration de l'hydrastinine elle baisse graduellement jusqu'à la mort.

B) *maxima* : subit sensiblement les mêmes modifications que la pression minima.



Conclusions. — De l'ensemble de ces observations nous pouvons conclure :

1° Le chlorhydrate d'hydrastinine à doses faibles et moyennes (1 à 10 centigrammes) détermine chez le lapin, le chien et le chat (animaux pesant de 2 à 3 kilogrammes) une accélération des mouvements cardiaques. Cette accélération fait parfois place au bout de 10 à 20 minutes à un ralentissement momentané, toutefois la fréquence des battements ne descend ordinairement pas ou très peu en dessous de la vitesse primitive.

Des doses fortes et mortelles provoquent d'emblée un ralentissement graduel.

2° Le cœur bat encore très énergiquement quand la respiration est complètement arrêtée. La mort dans les cas d'injections intraveineuses survient donc encore par arrêt de la respiration.

3° L'amplitude des ondes pulsatiles diminue par des doses faibles et moyennes; cette diminution est tantôt permanente tantôt passagère ; rarement il survient une augmentation de l'étendue des pulsations.

Des doses fortes et mortelles déterminent, après une diminution passagère, une augmentation notable de l'amplitude.

4° A) La pression minima s'élève par des doses non mortelles presque d'une façon constante et permanente.

B) La pression maxima présente une élévation, mais, à cause de la diminution de l'amplitude, cette élévation persiste moins longtemps que celle de la pression minima.

Des doses mortelles produisent d'emblée un abaissement de la pression minima, une élévation passagère de la pression maxima.

L'augmentation de la pression sanguine, tout en étant réelle, est cependant ordinairement peu marquée, quand la pression au moment de l'injection est normale. Nous savons qu'une foule de médicaments, tout en étant incapables de modifier l'état d'une fonction normale, peuvent la ramener à l'état physiologique quand elle en est déviée. Les antithermiques, par exemple, abaissent une température fébrile, tandis qu'ils sont presque sans action sur la température normale. Cette considération nous a amené à étudier de plus près quelle est l'action de l'hydrastinine sur la pression, quand celle-ci a été abaissée d'une manière artificielle. Parmi les moyens auxquels on peut avoir recours, signalons avant tout la soustraction sanguine qui apporte le moins de troubles au sein de l'organisme.

Mais pour pouvoir bien juger de l'action de l'hydrastinine après une saignée, il faut évidemment connaître l'évolution de la pression sanguine

après la saignée seule. Nous avons institué une longue série d'expériences pour vérifier les données devenues classiques sur cette question. Nous avons été très surpris de constater que nos expériences ne concordent nullement avec celles de la plupart des expérimentateurs, dont on a déduit ces données. Contentons-nous, à cet endroit, d'affirmer que nous n'avons pas observé ce prompt rétablissement de la pression sanguine (moins d'une demi minute) après des saignées dans les limites indiquées par Worm Muller (1.5 à 2.5 % du poids du corps). Dans la 2e partie de notre mémoire nous publierons nos nombreuses expériences sur la saignée avec tous les détails qu'elles comportent.

Nous donnerons d'abord les cas, dans lesquels nous avons administré l'hydrastinine en injection intraveineuse.

Lapins. — 1) Lapin N° 96. Poids : 3200 grammes. (Voir pl. I.)

7 minutes, après une soustraction de 45 centimètres cubes, nous pratiquons une nouvelle saignée de 15 centimètres cubes, et une minute plus tard, une injection intraveineuse de 10 centigrammes d'hydrastinine.

Fréquence. —	Avant la 2e soustraction :	168 en 30 secondes.
	5 minutes après la 2e soustraction :	155 » » »
	15 » » » »	163 » » »
	25 » » » »	163 » » »

Amplitude. — Augmente notablement pendant et après la saignée; pendant l'injection, elle diminue et redevient normale. Elle augmente de nouveau graduellement dès la 1e minute qui suit l'administration d'hydrastinine et se maintient surnormale.

Pression. — A) *minima* : au moment de la 2e saignée, elle est encore notablement inférieure à la normale; à la 2e soustraction, elle baisse encore légèrement. Dès le début de l'injection d'hydrastinine, elle s'élève brusquement et dépasse même la pression initiale. Au bout de 10 à 12 minutes, elle redevient normale et s'y maintient pendant tout le reste de l'expérience.

B) *maxima :* subit sensiblement les mêmes modifications que la pression minima.

2) Lapin N° 88. Poids : 2740 grammes.

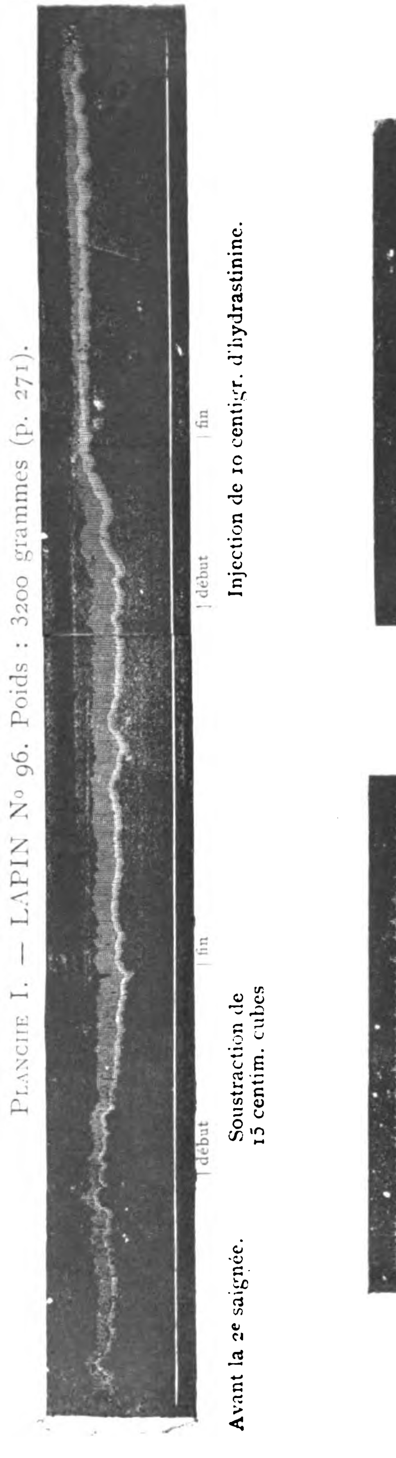
2 minutes après une soustraction de 35 centimètres cubes, nous injectons dans la jugulaire 10 centigrammes d'hydrastinine.

Amplitude. — Après la soustraction, il y a une augmentation de l'amplitude qui, dès le début de l'injection, redevient sensiblement normale. A la fin de l'injection qui dure 5 minutes, il se forme un caillot.

Pression. — Les pressions minima et maxima tombent brusquement



Planche I. — LAPIN No 96. Poids : 3200 grammes (p. 271).

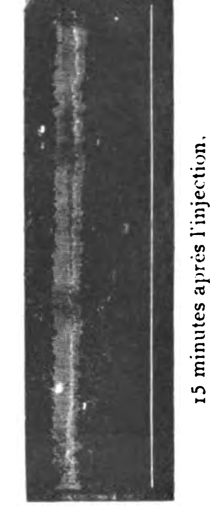


Avant la 2e saignée.

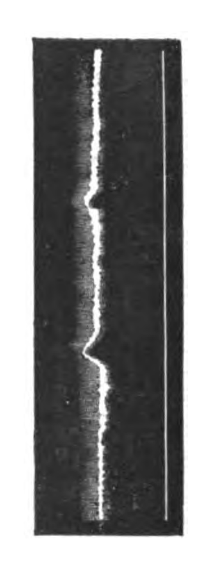
Soustraction de 15 centim. cubes

Injection de 10 centigr. d'hydrastinine.

5 minutes après l'injection.



15 minutes après l'injection.



25 minutes après l'injection.

pendant la soustraction; dès le début de l'injection, elles se relèvent graduellement et sont devenues surnormales 5 minutes plus tard.

3) Lapin N° 88. Poids : 2700 grammes (4 jours après exp. préc.). Moins d'une minute après une soustraction de 45 centimètres cubes, nous pratiquons une injection de 4 centigrammes d'hydrastinine.

Fréquence. — Avant la soustraction :			158 en 30 secondes.			
5 minutes après l'injection :			158	»	»	»
15	»	»	»	138	»	»	»
20	»	»	»	145	»	»	»

Amplitude. — Augmente dès le début de la soustraction. L'injection d'hydrastinine la diminue; quelques secondes plus tard, l'amplitude s'accroît de nouveau et reste notablement supérieure à la normale.

Pression. — A) *minima* : baisse notablement dès le début de la saignée; elle se relève par l'injection, mais reste subnormale pendant toute l'expérience à cause de l'amplitude des ondes pulsatiles.

B) *maxima* : descend légèrement pendant et après la saignée; elle s'élève sous l'influence de l'hydrastinine et devient même surnormale. 8 à 10 minutes après l'injection elle est revenue à la hauteur initiale.

4) Lapin N° 86. Poids : 2804 grammes. Injection sous-cutanée de 2 centigrammes de curare, respiration artificielle. Nous pratiquons une soustraction de 35 centimètres cubes de sang et une minute après, une injection de 7 centigrammes d'hydrastinine.

Amplitude. — Augmente notablement dès le début de la soustraction sanguine; vers la fin de l'injection, elle diminue et est redevenue normale 2 à 3 minutes plus tard.

Pression. — A) *minima* : tombe brusquement pendant et après la saignée; par l'injection de 7 centigrammes d'hydrastinine elle s'élève notablement au dessus de la pression primitive; elle baisse ensuite graduellement sans tomber toutefois en dessous de la normale au moment de la 2ᵉ soustraction, 10 minutes après la 1ᵉ.

B) *maxima* : subit des modifications analogues à la pression minima.

La 2ᵉ minute après l'administration de l'hydrastinine, la respiration artificielle s'est arrêtée accidentellement pendant une minute environ.

5) Lapin N° 87. Poids : 2735 grammes. Injection hypodermique de 2 centigrammes de curare; respiration artificielle.

5 minutes après avoir fait une soustraction sanguine de 60 centimètres cubes, nous injectons dans la veine jugulaire 10 centigrammes d'hydrastinine.

Amplitude. — Pendant la saignée et la 1ᵉ minute qui suit, l'amplitude



augmente légèrement, elle diminue ensuite jusqu'à devenir presque nulle. Dès l'injection d'hydrastinine, elle s'accroît et devient même surnormale.

Pression. — A) *minima* : tombe brusquement dès le début de la soustraction; cet abaissement persiste jusqu'à l'injection d'hydrastinine; à ce moment, la pression se relève. 5 minutes plus tard, il se forme un caillot, mais la pression est encore subnormale.

B) *maxima* : Les modifications sont comparables à celles de la pression minima.

Chiens. — 1) Chien N° 28. Poids : 7000 grammes. (Voir pl. II.)

5 minutes après une soustraction de 160 centimètres cubes de sang, nous administrons 10 centigrammes d'hydrastinine en injection intraveineuse.

Fréquence. —	Avant la saignée :			61 en 30 secondes.		
	Avant l'injection :			87	»	»
	5 minutes après l'injection :			47	»	»
	15	»	»	66	»	»
	25	»	»	73	»	»

Amplitude. — Augmente pendant la saignée; à la fin et après la soustraction, elle diminue notablement. L'hydrastinine produit une nouvelle augmentation, qui est persistante.

Pression. — A) *minima* : à cause des modifications de l'amplitude, en dehors d'un léger abaissement pendant la soustraction et l'injection, elle reste sensiblement constante.

B) *maxima* : baisse fort peu pendant la saignée à cause de l'agitation de l'animal; l'abaissement est surtout accentué pendant les 5 minutes qui suivent. Avant la fin de l'injection, la pression est devenue surnormale, s'y maintient pendant 15 minutes et devient normale ensuite.

2) Chien N° 28. Poids : 7000 grammes (2 jours après exp. préc.).

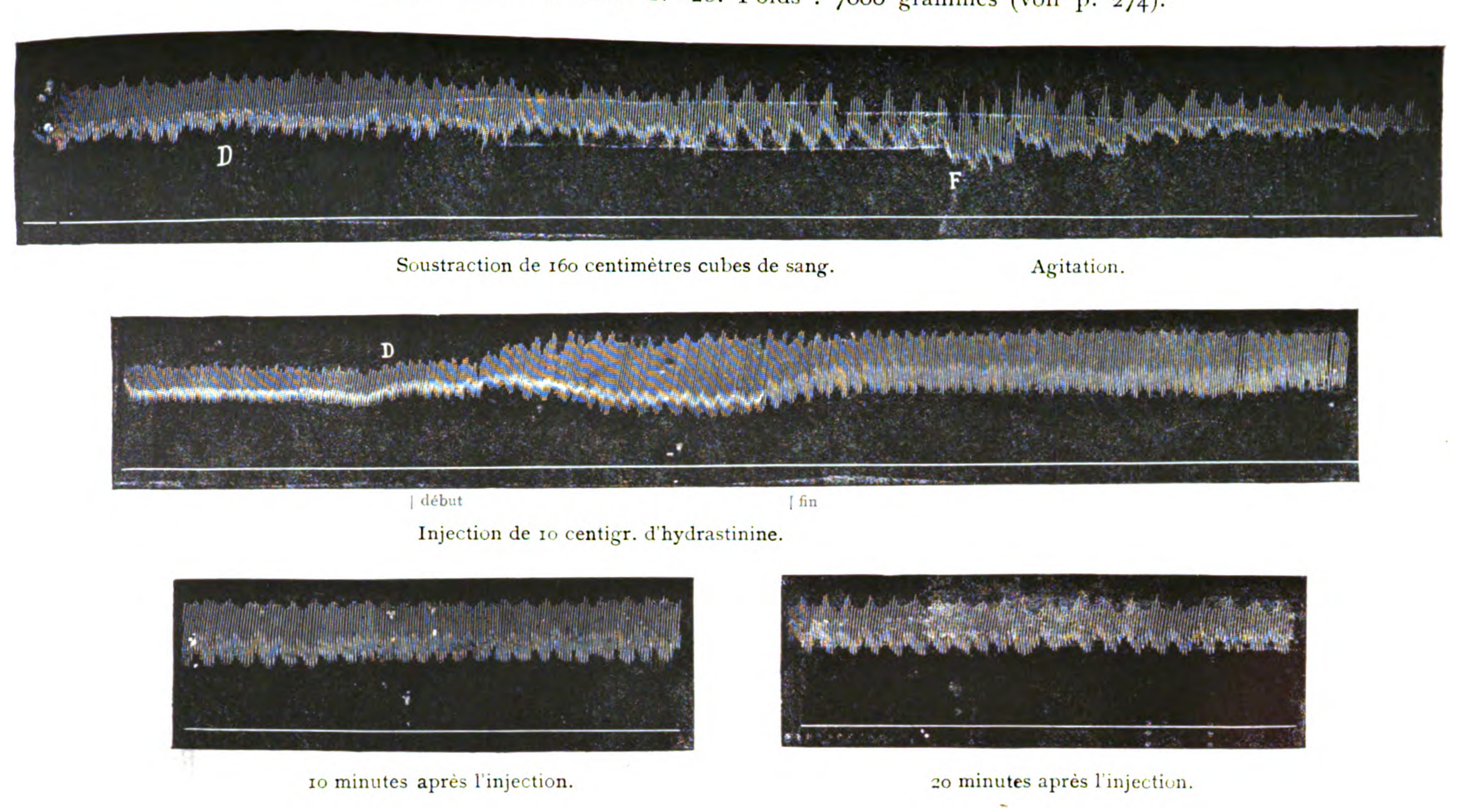
2 à 3 minutes après une soustraction sanguine de 140 centimètres cubes, nous injectons 10 centigrammes d'hydrastinine.

Fréquence. —	Avant la saignée :			98 en 30 secondes.		
	5 minutes après l'injection :			128	»	»
	10	»	»	133	»	»
	15	»	»	125	»	»
	25	»	»	119	»	»

Amplitude. — Pendant la saignée, augmente; diminue jusqu'au début de l'injection, dépasse ensuite la normale, pour redevenir subnormale 5 minutes après l'administration de l'hydrastinine.

Pression. — Les pressions minima et maxima tombent pendant et

PLANCHE II. — CHIEN N° 28. Poids : 7000 grammes (voir p. 274).



surtout après la saignée; elles se relèvent dès le début de l'injection, la maxima plus que la minima, et restent pendant toute l'expérience surnormales.

3) Chien No 38. Poids : 4800 grammes.

25 à 30 minutes après une première soustraction de 75 centimètres cubes, nous faisons une nouvelle saignée de 45 centimètres cubes, et 3 minutes plus tard, une injection de 10 centigrammes d'hydrastinine.

La pression, lors de la 2e soustraction est redevenue à la hauteur initiale.

Fréquence. — Avant la soustraction :	50	en	30	secondes.
avant l'injection :	50	»	»	»
5 minutes après »	38	»	»	»
10 » » »	50	»	»	»

Amplitude. — Par la saignée, elle diminue. Pendant les premières minutes qui suivent, l'animal est très agité. Avant l'administration de l'hydrastinine, l'amplitude est redevenue subnormale et augmente de nouveau par l'injection au-dessus de la normale et diminue ensuite au bout de 5 minutes.

Pression. — A) *minima :* tombe en dessous de la normale dès le début de la saignée et s'y maintient à l'exception de quelques minutes à partir de la 3e minute qui suit l'injection.

B) *maxima :* baisse très peu par la soustraction sanguine. L'agitation extrême de l'animal la fait monter même. Le calme étant revenu, la pression tombe sensiblement en dessous de la normale.

Par l'injection la pression devient surnormale, et normale au bout de 10 minutes.

Conclusions. — De nos expériences précédentes il résulte clairement que :

1° Après les soustractions sanguines, la pression redevient, sous l'influence du chlorhydrate d'hydrastinine administré en injection intraveineuse, rapidement à la hauteur primitive et dépasse même celle-ci pendant un certain temps.

Dans un cas seulement, celui du chien (voir No 28), auquel nous avions fait une soustraction de 140 centimètres cubes, et 2 jours auparavant 160 centimètres cubes, donc une forte quantité de sang (environ 4 % du poids du corps) nous n'avons pu rétablir que pendant quelques secondes la pression normale.

2° Les modifications de l'amplitude et de la fréquence sont variables sous l'influence de l'hydrastinine après soustraction sanguine préalable.

3° Les doses nécessaires pour relever la pression sont faibles; une injection de 4 centigrammes suffit pour relever la pression à l'état normal et même surnormal après une saignée déjà assez forte. Ce ne sont pas là des doses toxiques; leur injection chez les animaux, probablement aussi chez l'homme, à part le danger de toute injection intraveineuse, est exempte de tout inconvénient, et peut produire dans les cas d'anémie aiguë très promptement une réaction salutaire.

Nous avons encore institué quelques expériences pour étudier l'action du chlorhydrate d'hydrastinine en injection hypodermique sur la pression abaissée également par des saignées :

1) Lapin N° 15. Poids : 2200 grammes. (Voir pl. III.)

Immédiatement après une soustraction de 35 centimètres cubes de sang, nous faisons une injection hypodermique de 35 centigr. d'hydrastinine.

Fréquence. — Avant la soustraction :			115	en	30	secondes.
5 minutes après l'injection :			161	»	»	»
20	»	»	»	130	»	»	»
30	»	»	»	139	»	»	»
40	»	»	»	133	»	»	»
50	»	»	»	141	»	»	»
60	»	»	»	145	»	»	»
70	»	»	»	141	»	»	»

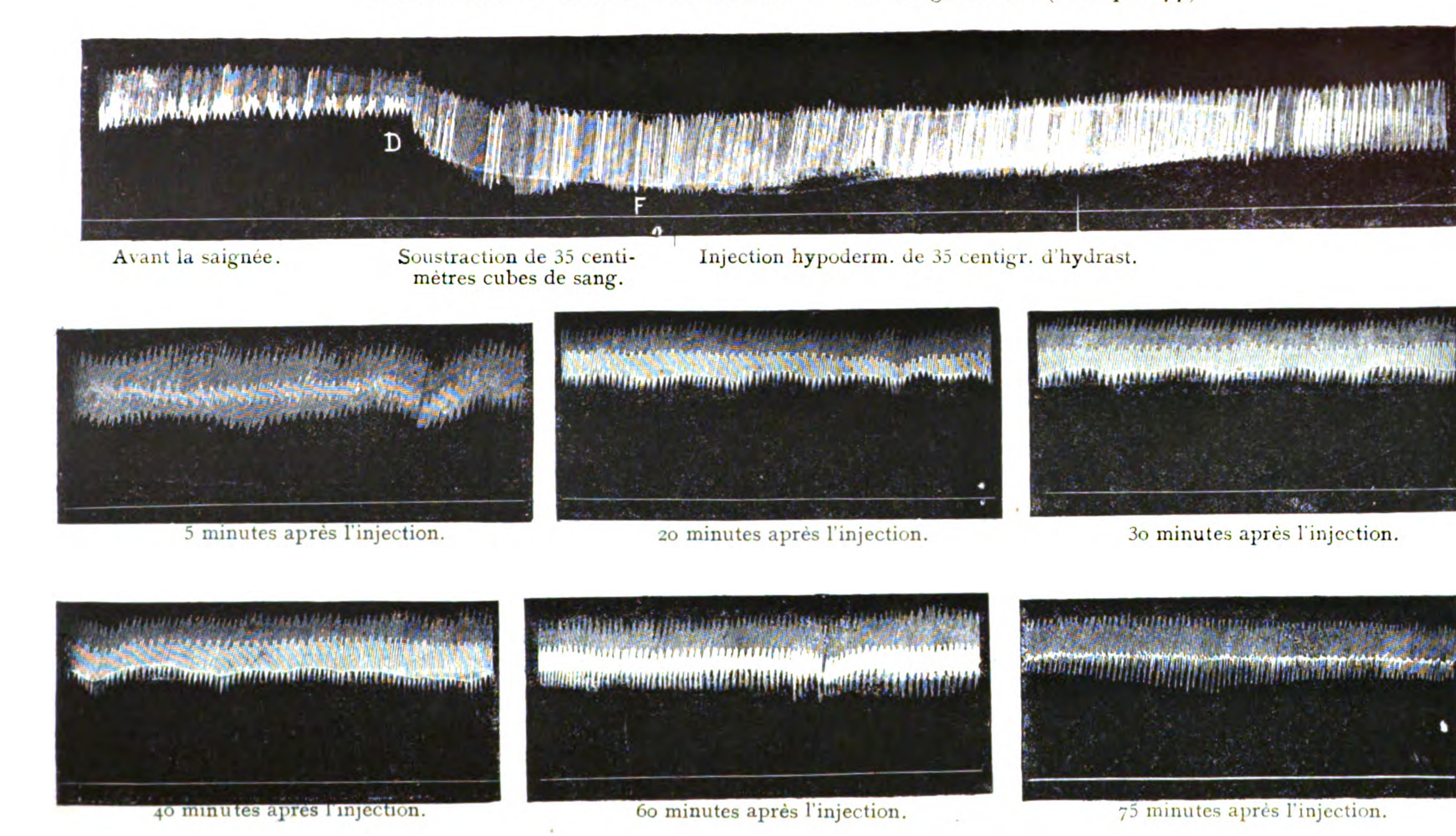
Amplitude. — Augmente notablement dès le début de la saignée et les premières minutes qui suivent l'injection. 7 à 8 minutes après l'injection, il se forme un caillot, qui est levé au bout de quelques minutes. A ce moment, l'amplitude est inférieure à la normale, mais au bout de 40 minutes après l'administration de l'hydrastinine, elle devient de nouveau surnormale jusqu'à la fin de l'expérience.

Pression. — A) *maxima :* s'abaisse notablement par la saignée et les premières minutes qui suivent; elle s'élève graduellement et redevient normale 7 à 8 minutes après l'injection. Dès que le caillot est levé (15 à 20 minutes après l'injection) la pression a dépassé notablement la normale. Cette élévation se maintient d'une façon constante. 75 minutes après l'administration d'hydrastinine, elle est descendue à la normale.

B) *minima :* subit les mêmes modifications que la pression maxima, mais à cause de l'augmentation de l'amplitude, elle revient plus tôt à la normale.

Le même lapin, 4 semaines auparavant, avait subi une soustraction sanguine de 40 centimètres cubes, mais alors il pesait 2753 grammes. A

Planche III. — LAPIN N° 15. Poids : 2200 grammes (voir p. 277).



Avant la saignée. Soustraction de 35 centimètres cubes de sang. Injection hypoderm. de 35 centigr. d'hydrast.

5 minutes après l'injection. 20 minutes après l'injection. 30 minutes après l'injection.

40 minutes après l'injection. 60 minutes après l'injection. 75 minutes après l'injection.

présent, nous avons enlevé 35 centimètres cubes, quantité qui, proportionnellement au poids (2200 grammes), est équivalente à 40 centimètres cubes avec un poids de 2753 grammes.

35 minutes après la 1e saignée, la pression est encore subnormale. Dans la 2e expérience, 7 à 8 minutes après la soustraction de 35 centimètres cubes avec injection hypodermique de 35 centigrammes d'hydrastinine, la pression s'est déjà relevée au niveau primitif et le dépasse ensuite notablement pendant plus d'une heure. Ce retour précoce de la pression à la hauteur normale et son élévation doivent être incontestablement attribués à l'intervention active du chlorhydrate d'hydrastinine.

2) Chien N° 30. Poids : 2815 grammes. (Voir pl. IV.)

Immédiatement après une soustraction de 80 centimètres cubes de sang, nous injectons 35 centigrammes d'hydrastinine par la voie hypodermique.

Fréquence. — Avant la saignée :				41	en	30	secondes.
5	minutes	après	l'injection :	33	»	»	»
10	»	»	»	52	»	»	»
15	»	»	»	59	»	»	»
20	»	»	»	58	»	»	»
30	»	»	»	50	»	»	»
40	»	»	»	49	»	»	»
50	»	»	»	48	»	»	»
60	»	»	»	46	»	»	»
95	»	»	»	54	»	»	»
105	»	»	»	25	»	»	»

Amplitude. — Diminue sensiblement pendant la saignée et les 5 minutes qui suivent. Elle augmente alors graduellement et dépasse bientôt la normale. Cette augmentation est persistante jusque quelques minutes avant la mort qui survient environ 105 minutes après l'injection.

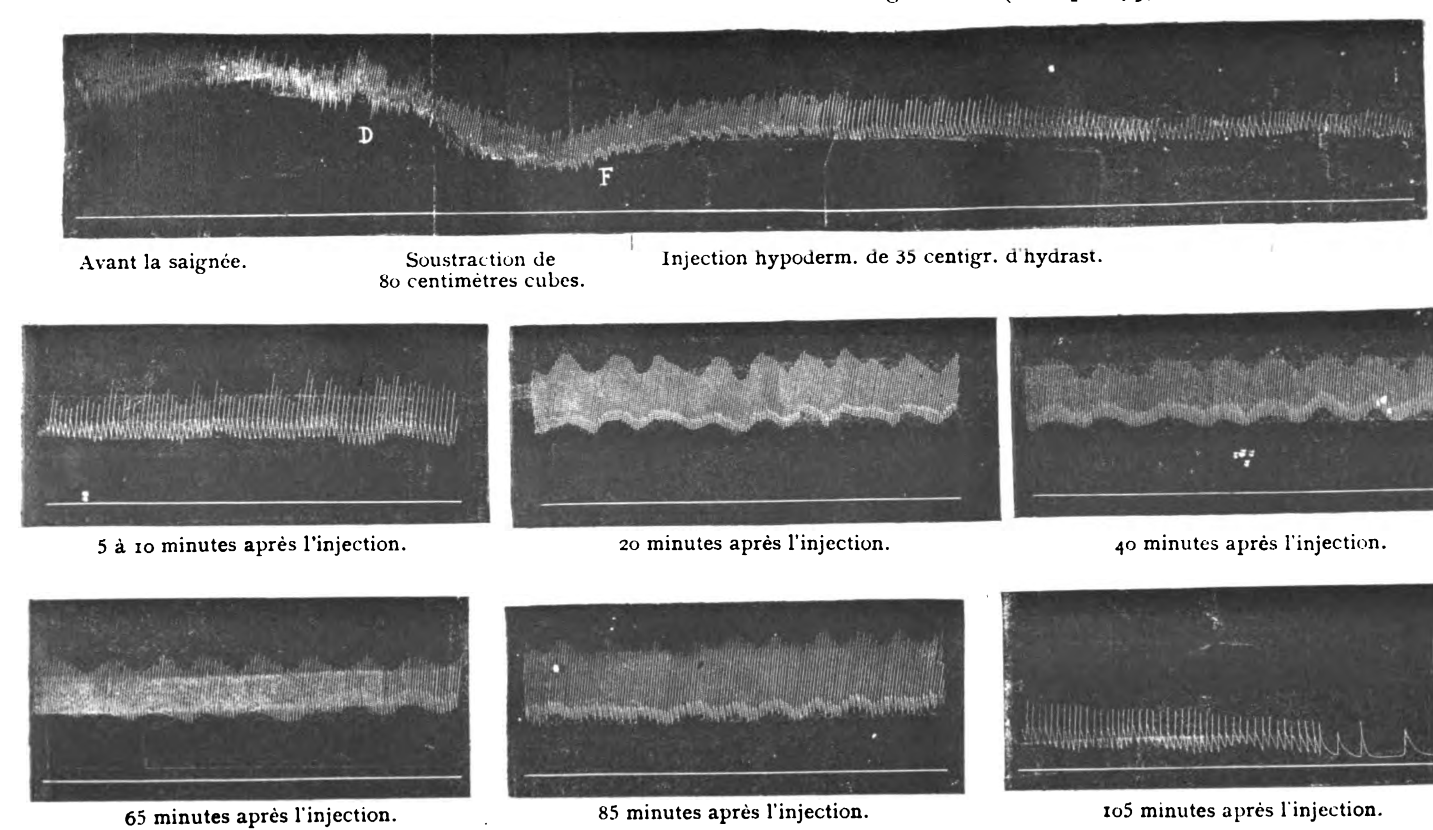
Pression. — A) *maxima* : baisse brusquement dès le début de la saignée; 5 minutes plus tard, elle se relève graduellement, mais reste cependant sensiblement subnormale. Vers la fin, elle descend de nouveau graduellement jusqu'à la mort.

B) *minima* : subit les mêmes modifications que la pression maxima; toutefois, son abaissement est encore plus grand, puisque l'amplitude des ondes pulsatiles est surnormale.

4 semaines avant cette expérience, nous avons fait au même animal une soustraction de 120 centimètres cubes de sang; à ce moment il pesait 4240 grammes. Le poids est tombé à présent à 2815 grammes. Les



Planche IV. — CHIEN N° 30. Poids 2815 grammes (voir p. 279).



Avant la saignée. — Soustraction de 80 centimètres cubes. — Injection hypoderm. de 35 centigr. d'hydrast.

5 à 10 minutes après l'injection. — 20 minutes après l'injection. — 40 minutes après l'injection.

65 minutes après l'injection. — 85 minutes après l'injection. — 105 minutes après l'injection.

soustractions de 120 et de 80 centimètres cubes sont donc, proportionnellement aux poids, équivalentes. De plus, l'animal est malade à la 2e saignée : il subsiste une plaie suppurante à la cuisse au niveau de la ligature de l'artère fémorale de la 1e. Nous avons donc eu affaire à un animal affaibli, ne pouvant plus opposer les mêmes résistances qu'à la 1e saignée quand il était en pleine santé.

La chute de la pression à la 2e saignée est plus grande que celle que nous avons enrégistrée à la 1e. Les pulsations deviennent très petites et très faibles. La mort aurait très probablement suivi immédiatement si l'hydrastinine n'avait pas relevé momentanément le cœur; elle a pu être retardée d'une centaine de minutes.

Les 2 expériences précédentes nous prouvent que le chlorhydrate d'hydrastinine, non seulement en injection intraveineuse mais en simple injection hypodermique, à dose non toxique, peut ramener promptement la pression à son état normal après des hémorrhagies; même après des pertes trop considérables, dans les cas d'anémie aiguë grave, elle peut sinon sauver les malades, reculer assez longtemps la mort pour permettre entre-temps d'intervenir par des moyens thérapeutiques plus efficaces.

Les tracés kymographiques déjà nombreux, que nous avons décrits, concordent tous pour démontrer que le chlorhydrate d'hydrastinine exerce une action manifeste sur la circulation en général et sur la pression sanguine en particulier.

Cherchons en ce moment à préciser sur quelle partie de l'appareil circulatoire cette substance agit.

Sans avoir la prétention de vider cette question, nos recherches nous permettent pourtant de prendre position au milieu des opinions contradictoires qui ont été formulées à ce sujet, et cela en nous basant sur les observations déjà exposées, ainsi que sur celles qui suivront encore.

Mode d'action sur la circulation et l'utérus.

Le chlorhydrate d'hydrastinine provoque incontestablement des modifications de l'activité cardiaque, comme le prouvent les tracés qui précèdent. Après des injections intraveineuses, on pourrait les attribuer à une action irritante de la solution arrivant à l'état trop concentré dans le cœur. Cette action irritante pourrait porter sur l'innervation sensitive de l'endocarde et modifier de la sorte le rythme cardiaque.

A en juger par analogie, l'hydrastinine paraît ne pas agir de la sorte, car la patte galvanoscopique, plongée dans des solutions même plus



concentrées que celles que nous injectons d'habitude, ne présente aucun phénomène réflexe, alors que l'excitabilité réflexe de la peau de cette patte reste parfaitement intacte longtemps après.

L'hydrastinine n'est donc pas un irritant pour les terminaisons nerveuses sensitives.

Nous croyons plutôt que les modifications plus intenses de l'activité cardiaque, immédiatement après l'injection, sont dues à ce que la substance avant d'être répandue par toute la grande circulation, arrive par le sang du système coronaire en solution assez concentrée en contact avec le myocarde, et peut-être avec les centres nerveux intracardiaques.

Plus tard, quand l'hydrastinine est uniformément distribuée dans tout l'organisme, son action sur le cœur diminue, mais persiste; les modifications constantes de la fréquence des mouvements cardiaques chez la grenouille d'une part, celles de leur fréquence et de leur amplitude chez les animaux à sang chaud d'autre part, nous conduisent à admettre cette stimulation de l'organe cardiaque (myocarde ou centres excitomoteurs).

En dehors de l'action sur le cœur, l'hydrastinine modifie encore la lumière des vaisseaux; elle produit la constriction des vaisseaux des organes abdominaux, en agissant à la fois sur le centre vasomoteur de la moelle allongée et sur les parois elles-mêmes. Ces affirmations résultent de nos expériences suivantes :

On admet que le chloral paralyse le centre vasomoteur de la moelle allongée. Nous avons chloralysé des animaux et injecté de l'hydrastinine ensuite.

1) Lapin N° 64. Poids : 2553 grammes.

L'animal étant plongé dans une profonde narcose chloralique, nous avons fait une injection intraveineuse de 10 centigrammes d'hydrastinine.

Pression. — A) *maxima* : s'élève légèrement par l'injection d'hydrastinine, mais n'atteint la pression qui existait avant la dernière administration de chloral qu'après 15 à 20 minutes et la dépasse ensuite faiblement.

B) *minima* : reste d'une façon constante en dessous de celle qui existait avant la dernière injection de chloral.

2) Lapin N° 57. Poids : 2700 grammes.

Après avoir plongé l'animal dans une narcose profonde par des doses fractionnées de chloral injectées dans la veine jugulaire, nous avons administré par la même voie 10 centigrammes d'hydrastinine.

40 minutes plus tard, après une nouvelle dose de 30 centigrammes de chloral, nous faisons une nouvelle injection de 10 centigrammes d'hydrastinine.



Pression. — A) *maxima* : après une légère chute pendant l'injection, elle s'élève faiblement au-dessus de la normale pendant quelques minutes.

B) *minima* : subit les mêmes modifications que la pression maxima, mais se maintient plus longtemps au-dessus de la normale, à cause de la diminution de l'amplitude.

De ces deux expériences il découle que, même après la paralysie du centre vasomoteur de la moelle allongée, il survient encore une élévation de pression, moins marquée cependant que dans les cas où ce centre reste indemne.

Afin de pouvoir observer directement le calibre des vaisseaux abdominaux profonds, nous avons eu recours à une méthode très simple, mais très pratique : après avoir fixé les animaux, nous avons pratiqué une incision médiane allant du pubis à l'ombilic et nous avons glissé entre les lèvres de la plaie un grand verre de montre, la surface convexe tournée vers l'extérieur. Nous avons eu ainsi sous les yeux une grande partie des organes intra-abdominaux, chez lesquels nous avons pu suivre très facilement les moindres changements survenant du côté de leur vascularisation.

Nous avons choisi de préférence des lapines pleines à des époques différentes de la gestation, de sorte que nous avons eu l'occasion d'étudier en même temps l'action de l'hydrastinine sur les contractions utérines.

1) Lapin. Poids : 2700 grammes.

Laparotomie ; fenêtre abdominale.

Nous observons pendant quelques minutes une péristaltique faible et une dilatation assez forte des vaisseaux mésentériques.

A 4 h. 10 minutes, nous faisons une injection intraveineuse de 15 centigrammes d'hydrastinine.

Pendant l'injection qui dure environ 30 secondes il se produit une péristaltique intense de l'intestin ; 5 minutes plus tard, elle diminue mais persiste encore beaucoup plus marquée qu'avant l'injection. La congestion du début tend à disparaître ; au bout de 5 à 10 minutes, il existe une vasoconstriction nettement appréciable.

A 4 h. 50 minutes, nous pratiquons une nouvelle injection intraveineuse de 10 centigrammes d'hydrastinine.

La péristaltique intestinale augmente de nouveau sensiblement dès l'injection. Cette fois, le rétrécissement des vaisseaux mésentériques n'est pas sensible.

2) Lapine pleine N° 64. Poids : 2950 grammes.

Laparotomie ; fenêtre abdominale.



Avant l'injection de 10 centigrammes d'hydrastinine, nous observons pendant un quart d'heure l'intestin et l'utérus; il existe une péristaltique intestinale faible et des contractions utérines très espacées et peu énergiques.

5 minutes après l'injection intraveineuse, des contractions utérines et intestinales intenses se produisent; en même temps, une vasoconstriction très marquée survient du côté de l'intestin; peut-être se produit-il aussi un léger rétrécissement des plus petits vaisseaux visibles de l'utérus.

3) Lapine pleine N° 66. Poids : 2875 grammes.

Nous observons pendant 25 minutes les viscères visibles sous la fenêtre abdominale; les contractions utérines sont très faibles et très rares.

Nous plongeons ensuite l'animal dans un profond sommeil par des injections successives de chloral.

A 5 h. 10 minutes, nous administrons par la voie intraveineuse 10 centigrammes d'hydrastinine.

Immédiatement après l'injection qui dure environ 30 secondes, il se produit des contractions utérines énergiques, en même temps qu'une vasoconstriction du côté de l'utérus et de l'intestin.

A 5 h. 40 minutes, la vasoconstriction est surtout sensible au niveau de l'utérus, moins au niveau de l'intestin.

Les contractions utérines sont devenues plus faibles et plus espacées.

A 6 heures, l'état primitif est revenu.

A 6 h. 30 minutes, nous pratiquons une seconde injection de 10 centigrammes d'hydrastinine.

Les contractions utérines reparaissent énergiques ainsi que la vasoconstriction utérine et intestinale. Cet état se prolonge pendant une heure environ.

4) Lapine pleine. Poids : 3000 grammes.

Avant l'injection d'hydrastinine, les contractions utérines sont très rares et très faibles. A 12 h. 30 minutes, nous faisons une injection intraveineuse de 5 centigrammes; l'injection dure 30 secondes.

A la fin de l'injection, surviennent déjà des contractions utérines fortes et presque continues. Un peu plus tard, la vasoconstriction dans cet organe apparaît.

Les contractions se maintiennent au même degré pendant 10 minutes environ; elles faiblissent ensuite graduellement, mais persistent encore 30 minutes après l'injection, tandis que 10 à 15 minutes après celle-ci, la vasoconstriction ne semble plus exister.

A 2 heures, les contractions ont presque entièrement cessé.



A 2 h. 10 minutes, nous pratiquons une nouvelle injection intraveineuse de 5 centigrammes.

30 à 60 secondes après l'injection, les contractions utérines reparaissent énergiques et fréquentes.

La vasoconstriction, peu marquée, apparaît plus tardivement.

A 3 h. 10 minutes, les contractions se produisent encore, mais à des intervalles éloignés. A ce moment, il existe une vasoconstriction manifeste.

A 3 h. 25 minutes, nouvelle injection de 5 centigrammes.

Immédiatement après l'injection qui dure une minute, les contractions reparaissent comme après les deux premières administrations d'hydrastinine, mais elles deviennent plus rapidement moins énergiques et plus espacées.

5) Lapine pleine N° 37. Poids : 3140 grammes.

Les contractions faibles au moment de l'introduction du verre de montre cessent presque entièrement au bout de 10 à 15 minutes.

A 3 h. 10 minutes, injection intraveineuse de 5 centigrammes d'hydrastinine ; elle dure 30 secondes.

Dès la fin de l'injection, les contractions se réveillent, mais sont d'abord faibles ; il survient en même temps une vasoconstriction manifeste.

Au bout de 4 à 5 minutes, les contractions deviennent plus énergiques et plus fréquentes.

Les embryons s'agitent beaucoup plus qu'avant l'injection.

10 à 15 minutes après l'administration de l'hydrastinine, la vasoconstriction diminue, mais les contractions conservent leur force et leur fréquence.

Au bout de 30 minutes, les contractions faiblissent et deviennent plus rares.

A 4 h. 20 minutes, nouvelle injection de 5 centigrammes.

Les contractions utérines et la vasoconstriction reparaissent comme après la première administration.

Conclusions. — Cette série d'observations nous paraît démonstrative quant à l'action vasomotrice du chlorhydrate d'hydrastinine sur les vaisseaux des organes abdominaux. Nous pouvons incontestablement conclure qu'il provoque un rétrécissement vasculaire du côté des organes génitaux et de l'intestin. Cette constriction survient même, quand le centre vasomoteur de la moelle allongée est paralysé par le chloral.

Il détermine probablement une action semblable dans l'appareil



vasculaire rénal, puisque, malgré l'augmentation de la pression sanguine, il détermine une diminution de la secrétion urinaire.

En général, un médicament qui provoque dans un territoire quelconque de l'organisme une vasoconstriction artérielle, détermine simultanément une vasodilatation artérielle compensatrice dans une autre partie du corps. Il est probable que le chlorhydrate d'hydrastinine agit de même ; un certain nombre de faits nous permettent d'avancer que probablement il provoque en même temps qu'une vasoconstriction abdominale une vasodilatation périphérique :

1) Nous avons signalé plus haut la dilatation des vaisseaux de la membrane interdigitale chez la grenouille.

2) Nous avons signalé d'une façon constante des alternatives de fortes dilatations et de rétrécissements des vaisseaux auriculaires.

3) Après des injections d'hydrastinine chez des coqs à crête très développée, nous n'avons jamais constaté l'apparition d'une coloration plus pâle, qui devrait résulter fatalement d'une constriction des vaisseaux dans cet organe. Nous avons enregistré plutôt un changement de coloration en sens inverse : la couleur d'un rouge vif prend une teinte légèrement plus foncée, que l'on ne peut interpréter que par une vasodilatation.

Bien que nos observations cliniques nous aient fait supposer que le chlorhydrate d'hydrastinine ne provoque pas de contractions utérines, nous devons absolument abandonner cette manière de voir, et nous sommes amené, par nos observations directes sur l'utérus chez des lapines pleines, à affirmer qu'il agit d'une façon indéniable sur la musculature utérine. Dès lors, il n'y a rien d'étonnant, que ce médicament possède une influence aussi rapide et aussi salutaire sur différentes affections utérines accompagnées d'hémorrhagies; il réunit toutes les conditions favorables à l'hémostase, à savoir, la constriction des vaisseaux et les contractions utérines.

Mais comment faut-il alors interpréter les données apparemment divergentes fournies d'un côté par les observations cliniques, et l'expérimentation sur les animaux d'un autre côté ? Nous savons que les contractions utérines sont inhérentes au fonctionnement physiologique de l'utérus. Elles se produisent, non seulement pendant la grossesse et à l'accouchement, mais encore dans l'utérus en dehors de toute gestation ; ces dernières contractions sont d'ordinaire indolores et passent inaperçues par les femmes. Il n'y a alors rien d'étonnant que les contractions utérines

provoquées par l'hydrastinine, analogues aux contractions physiologiques et n'ayant nullement le caractère tétanique de celles déterminées par l'ergot de seigle, restent également indolores et imperceptibles pour les femmes.

Nous croyons donc que chez la femme aussi, malgré l'absence de tout symptôme subjectif, l'hydrastinine provoque des contractions utérines, mais trop peu énergiques pour déterminer de la douleur, l'avortement et même l'accouchement prématuré chez les femmes non prédisposées.

Pendant le travail de l'accouchement, elle intervient d'une façon active pour renforcer des contractions trop faibles et ranimer celles qui tendent à disparaître.

(Suite au prochain fascicule.)

Gand, 15 janvier 1898.

Ueber die Wirkung des Chinins auf die Leucocyten

VON

C. BINZ in Bonn.

Herr A. LAVERAN schreibt in seinem *Traité du Paludisme,* Paris 1898, p. 358, dieses :

« D'après BINZ, sous l'action de la quinine, les leucocytes perdraient leurs mouvements amiboïdes et, par suite, la diapédèse de ces éléments serait entravée. »

« HAYEM n'a pas constaté cette action de la quinine sur les leucocytes. »

Ich bedaure es im Interesse der Klarheit, dass Hr. LAVERAN diese Verneinung meiner Resultate erwähnt hat, ohne eine einzige der zahlreichen Bestätigungen zu erwähnen. Es sei mir erlaubt, das hier nachzuholen. Wer sich darüber unterrichten will, dass andere Experimentatoren beim Anstellen meiner Versuche glücklicher waren als Hr. HAYEM, der wolle eine der folgenden Abhandlungen nachsehen :

G. KERNER, in PFLÜGER's Arch. f. d. ges. Physiologie 1870, III. 93 mit der Farbentafel II; V. 27; VII. 122. — J. APPERT (aus ARNOLD's Patholog. Instit. zu Heidelberg) in VIRCHOW's Arch. f. patholog. Anat. 1877, LXXI. 364. — C. A. PEKELHARING (1), in demselben Arch. 1886, CIV. 242. — TH. W. ENGELMANN, in demselben Arch. 1891, CXXV. 196. — R. KOBERT und L. SCHUMACHER, in den Arbeiten d. Pharmakolog. Instit. zu Dorpat 1894, X, 1 — 80.

Das sind nicht die einzigen Bestätigungen meiner Versuche über die Wirkung des Chinins auf die Leucocyten; ich begnüge mich jedoch, nur

(1) Für PEKELHARING ist die Einschränkung zu machen, dass er « die Angaben von BINZ über die lähmende Wirkung von Chinin, Eucalyptol, Carbolsäure und Salicylsäure auf weisse Blutkörperchen und über den störenden Einfluss dieser Stoffe auf die Diapedese jeder Zellen *vollkommen bestätigen* kann », dass er jedoch die Wandungen der Gefässe dabei mitbeteiligt glaubt. Vgl. a. a. O. S. 260.



sie aufzuzählen. Alle hier genannten gehen sehr gründlich zu Werk, und die letzten von 1894 bringen auch die ganze Literatur des Gegenstandes.

Dem verdienten Entdecker der Malariaamöbe, Hrn. LAVERAN, wird es ein Leichtes sein, sich an einem frischen Tropfen menschlichen Blutes von der Giftigkeit des neutral oder schwach alkalisch reagirenden Chinins (ich habe immer nur das schwach alkalische chlorwasserstoffsaure benutzt) zu überzeugen, ganz so, wie ich das in der von ihm an einer anderen Stelle seines Buches citirten Abhandlung in MAX SCHULTZE's Archiv. 1867 (1), beschrieben habe, und wie die eben aufgeführten Autoren übereinstimmend auch für die weitere Anwendung am Mesenterium des Frosches es anerkannt haben.

ENGELMANN (früher in Utrecht, jetzt in Berlin) lässt bei der citirten Gelegenheit seinen Schüler TEN BOSCH sogar sagen :

« De gevoeligheid der witte lichaampjes voor Chinine schijnt dus volgens deze proef nog grooter dan zelfs de ontdekker dier werking, BINZ en zijne discipelen, opgeven. »

Ueber die von Hrn. HAYEM nicht wiedergefundene Thatsache besteht also kein Zweifel mehr.

Hr. LAVERAN fährt dann fort :

« L'observation du sang palustre montre que les leucocytes jouent un rôle important dans la destruction des hématozoaires, et que l'action des phagocytes, loin d'être entravée par la quinine, semble au contraire devenir plus énergique, plus efficace, à la suite de l'administration de ce médicament. »

Einen weiteren Beweis dafür, dass in den Malariafiebern die Hämamöben durch die Leucocyten zerstört werden, gibt Hr. LAVERAN weder an dieser noch an einer anderen Stelle.

Meine Studien haben die Frage nie berührt, ob die Leucocyten bei der Heilung der Malariafieber durch Chinin beteiligt seien. Ich bin heute mit J. MANNABERG der Ueberzeugung, dass dabei diese Körperchen nur dann eine Rolle spielen, wenn die Heilung der Krankheit *spontan* geschieht, nicht aber wenn das Chinin sie macht (2). In diesem Falle hat der Organismus keine Phagocytose nötig, denn die Giftigkeit des Chinins für die Parasiten reicht aus.

Dabei ist es gleichgiltig, dass die Activität der Leucocyten im Anfang unter dem Einflusse des Chinins etwas gesteigert wird. Das geschieht

---

(1) C. BINZ, *Die Einwirkung des Chinins auf Protoplasmabewegungen*. Arch. f. mikorskop. Anatomie. III. 383.

(2) J. MANNABERG, *Die Malariaparasiten auf Grund fremder und eigener Beobachtungen dargestellt*. Mit 4 colorirten Tafeln. Wien, 1893. S. 167—170.

immer, wenn das Chinin in grosser Verdünnung auf niederste Organismen einwirkt. Mit Sicherheit geht diese Reizung, wenn sie stark war, in Lähmung über.

Auf S. 360 legt Hr. LAVERAN seine Ansicht, die ich hier vollkommen teile, in die Worten dar :

« L'action destructive de la quinine sur les hématozoaires du paludisme est évidente. Ces parasites disparaissent rapidement du sang, chez les malades soumis à la médication quinique; c'est même là une des causes qui ont retardé leur découverte, l'étude du sang palustre ayant été faite le plus souvent chez des malades qui avaient pris de la quinine. »

Was sollen neben dieser « action destructive » des Chinins dann noch die Leucocyten, die selber unter seinem Einfluss krank geworden sind? —

Auf S. 490 heisst es ganz einfach :

« La quinine tue les parasites du paludisme. »

Wenn die Erreger der Malaria vom Chinin getötet werden, was bleibt dann da noch den Leucocyten zu thun? —

An jener ersten Stelle S. 360 heisst es ferner :

« On peut étudier directement l'action de la quinine sur les hématozoaires, en mélangeant une goutte de solution de sulfate de quinine très diluée à une goutte de sang palustre ; dans ces conditions, on constate que les parasites prennent rapidement leurs formes cadavériques. »

Hr. LAVERAN widerlegt alsdann ganz richtig solche Einwände, die gegen diese Erklärung des Wesens der Chininwirkung gemacht werden könnten und die mir selbst von 1868 an vielmal gemacht worden sind.

Die von mir gefundene Thatsache, dass das Chinin in neutraler oder schwach alkalischer Gestalt ein Gift für niederste Organismen schon bei grosser Verdünnung ist, hatte ich in zweiter Linie auch für die Leucocyten als giltig erwiesen.

Ich zeigte dann weiter, dass das Chinin, innerlich und äusserlich angewendet, die künstliche Eiterung beim Kaltblüter zu hemmen vermag, und andere Autoren (1) übertrugen das gemäss ihren Erfahrungen auf dem kranken Menschen. Schon BRIQUET hatte ungeachtet seiner Irrungen, betreffs der Abhängigkeit der Malariaheilung vom Nervensystem allein, das richtig erkannt, denn er sagt S. 590 seiner bekannten Monographie über die Chinarinde :

« Dans les cas où l'on veut entraver un travail imminent de suppuration, on doit donner le sulfate de quinine à des doses de 2 à 4 grammes par jour. »

Beim Niederhalten der Eiterung wie beim Bekämpfen der Mala-

(1) D. FINKLER, *Die acuten Lungenentzündungen*. Wiesbaden, 1891.



riaamöbe im Blut sehen wir den Erfolg derselben Grundeigenschaften des Chinins. Dieser Erfolg ist dort wie hier : Schädigung, Hemmung, Lähmung von niederstem Protoplasma, während das höher organisirte der Nervencentren noch nicht oder nur unwesentlich (Chininrausch) getroffen wird.

Eine principiell und qualitativ verschiedene Wirkung des Chinins gegen die gewöhnliche Malariaamöbe einerseits und gegen die menschlichen Leucocyten anderseits existirt nicht.

Auch die Darstellung meiner Resultate und Schlüsse, die Hr. LAVERAN auf S. 39 seines neuen Buches gibt, ist Fabel. Ich habe nie prätendirt, bei Hunden etwas anderes als septisches Fieber erzeugt und mit Chinin behandelt zu haben, und habe nie etwas anderes behauptet, als dass die Ursache der Malariafieber ein « niederster Organismus » sein müsse, ohne jedoch diesen Organismus im geringsten zu specifiren.

Hr. LAVERAN ist offenbar irregeführt durch die schlechten Referate *Bochefontaine's* von 1873 über meine Arbeiten, und kritisirt diese infolge davon nun schon in drei Büchern nacheinander (1884, 1891, 1898) ungerecht.

Bonn, 15 Januar, 1898.

Les Poisons convulsivants

PAR

CHARLES RICHET.

Si l'histoire des anesthésiques a été traitée par quantité d'auteurs, celle des convulsivants n'a fait l'objet que d'un nombre relativement restreint de travaux.

Assurément, l'analyse des effets produits par quelques poisons convulsivants, notamment la strychnine, qui en est le type, a été poursuivie avec prédilection par beaucoup de physiologistes; mais cette étude spéciale est bien distincte de l'histoire des convulsivants en général. Aussi, ne parlerons-nous pas ici des effets particuliers de chaque poison convulsivant, *Ammoniaque, Strychnine, Cocaïne, Brucine, Nicotine, Picrotoxine,* etc.

Mais, même en laissant de côté toute cette pharmacodynamie spéciale, il n'en reste pas moins de très importantes questions de physiologie générale qu'il faut aborder ici.

Influence de la dose pour la détermination des poisons convulsivants.

Le système nerveux, lorsqu'il est intoxiqué, n'a pas des manières différentes de réagir, de sorte que les poisons convulsivants les plus divers ont, en somme, une grande similitude d'action. De fait, après intoxication, tout appareil nerveux ne peut réagir que de deux manières : l'excitation ou la dépression. Si c'est l'excitation qui domine la scène, le poison sera convulsivant; si, au contraire, la dépression domine, le poison sera paralysant ou anesthésique.

On doit même généraliser plus encore, et admettre que tout poison

dépressif, a, au début de son action, une période excitante; de même que tout poison convulsif, possède, lorsque la dose convulsive est dépassée, une action anesthésiante et paralysante.

Un bon exemple de cette influence de la dose nous est donné par les produits chlorés de substitution du formène, si bien étudiés par Regnault et Villejean. Les quatre composés chlorés du formène (CH^3Cl, CH^2Cl^2, $CHCl^3$, CCl^4) ont tous à la fois l'action convulsive et l'action anesthésiante. Ce qui diffère seulement, c'est la durée de l'une par rapport à l'autre. Avec CH^2Cl^2, par exemple, des convulsions cloniques se manifestent au début; puis, à une période plus avancée survient l'anesthésie; puis, quand la substance se dissipe, l'anesthésie disparaît, et les convulsions ou contractures reviennent (période de retour). Le chloroforme agit en réalité tout à fait de même; seulement, la période de convulsion (période d'excitation des chirurgiens) est très peu marquée, et la période anesthésique domine.

On peut donc dire que les substances anesthésiques, au début de leur action, ont des propriétés convulsivantes.

D'autre part, il est facile de prouver que les substances convulsivantes, si on peut augmenter la dose, finissent par devenir paralysantes et anesthésiques.

J'ai pu montrer (1880) que la strychnine, qui est cependant le type des poisons convulsivants, peut, à certaines doses, bien plus fortes que la dose convulsivante, produire de tout autres phénomènes que la convulsion. Il suffit pour observer ces effets, d'empêcher la mort de l'animal par l'asphyxie et par l'arrêt du cœur. Alors, l'animal est, par ces fortes doses de strychnine, absolument anesthésié et immobilisé. La petite dose avait produit l'excitation de la moelle et du bulbe. La dose forte produit la dépression.

J'ai pu retrouver la même loi pour d'autres substances convulsives, les sels ammoniacaux, la vératrine et les autres poisons convulsivants.

Nous pouvons donc généraliser en disant : 1° les substances anesthésiques, à dose faible, ont une action stimulante (et presque convulsivante); 2° les substances convulsivantes, à dose forte, ont une action anesthésique et paralysante.

Cette loi est d'autant plus importante que les poisons, quels qu'ils soient, (sauf de très rares exceptions, comme CO, par exemple, et quelques poisons de l'hémoglobine), ne sont guère toxiques que par leur action sur la cellule nerveuse. Dans l'organisme, la cellule nerveuse, au détriment des autres cellules, musculaire, glandulaire, épithéliale, est la plus sensible à

l'action toxique. Ces lois d'excitation, puis de dépression de la cellule nerveuse par les poisons, sont donc très générales et applicables à presque tous les poisons.

Mais il y a quelques raisons pour empêcher qu'on les constate avec autant de simplicité que le comporte cet exposé d'apparence schématique. En effet, les cellules nerveuses sont très diverses, et les poisons divers n'exercent pas sur elles la même action. Il y a des affinités spéciales de tels ou tels éléments nerveux pour tel ou tel poison. L'atropine va se fixer sur les terminaisons des cellules motrices des nerfs de la IIIe et de la Xe paire; le curare sur les terminaisons des nerfs moteurs de la vie animale; la muscarine sur les ganglions du cœur; la digitaline sur les centres bulbaires cardiaques; la cocaïne sur les terminaisons sensibles des nerfs. Cette complication fait que chaque intoxication se présente avec une symptomatologie toute particulière qui va masquer les phénomènes généraux.

La difficulté est d'autant plus grande que quelquefois cet empoisonnement de cellules nerveuses spéciales entraîne la mort, *ipso facto*, et ne permet pas de poursuivre les progrès de l'intoxication générale. Si l'intoxication entraîne des convulsions tétaniques des muscles respirateurs, on peut encore y remédier par une respiration artificielle vigoureuse, mais, si le cœur est atteint, et les ganglions du cœur, nul remède à cet empoisonnement, et il devient impossible de savoir quelles seraient les conséquences d'une dose plus forte.

Il n'y a donc pas lieu de faire une classification rigoureuse des poisons en convulsivants, anesthésiques et paralysants, puisque tous ou presque tous ont cette triple action, suivant la dose, et avec des intensités très différentes. Mais, dans la pratique, quand la limite à laquelle la dose convulsive du poison est très étendue, quand les convulsions (c'est à dire l'empoisonnement de la moelle), précédent l'intoxication du cœur et des cellules motrices terminales; quand ces mêmes convulsions sont prolongées, violentes, et dominent la scène; on peut dire qu'on a affaire à un poison convulsif. La strychnine, les sels ammoniacaux, la picrotoxine, la thébaïne, l'essence d'absinthe, sont de vrais poisons convulsivants.

De même on a le droit d'appeler anesthésiques des substances qui provoquent, dans une zone maniable très étendue, une anesthésie profonde, alors que la période d'excitation ou de convulsion est à peine appréciable, comme c'est le cas pour l'éther, le chloral, le chloroforme.



Effets des poisons convulsifs et des convulsions en général.

Nous n'avons pas à décrire ici dans le détail les symptômes et les effets des convulsions généralisées qui surviennent après l'empoisonnement par les substances convulsives. Tous les muscles se contractent avec force, et suivant une modalité qui paraît très générale. C'est d'abord une convulsion tonique, de quelques secondes; puis, à cette convulsion tonique succèdent des secousses cloniques, période plus prolongée que la période tonique. Puis survient une période de relâchement (épuisement post-épileptique), à laquelle succèdent de nouveau les périodes tonique et clonique, et ainsi de suite, jusqu'à la mort ou au rétablissement de l'animal.

Le rétablissement de l'animal est possible quand la dose n'a pas été trop forte, et que l'élimination du toxique peut se faire.

Quant à la mort, elle peut être due soit à l'asphyxie, comme c'est le cas le plus fréquent, soit à l'hyperthermie. L'asphyxie est produite par la tétanisation des muscles inspirateurs qui empêchent totalement le renouvellement de l'air dans les poumons. Il est facile d'y remédier par une insufflation vigoureuse; dans l'empoisonnement strychnique notamment, une respiration artificielle énergique permet de pousser la dose de strychnine à des chiffres énormes, cent fois plus forts que ne serait la dose mortelle, si l'on n'avait pas recours à la respiration artificielle. Il est à peine besoin d'ajouter que, par suite de la contraction de tous les muscles de l'organisme, la consommation d'oxygène est portée au maximum, de sorte que l'asphyxie survient très vite, en une demi minute parfois.

L'hyperthermie s'explique aussi très bien par les contractions musculaires intenses; dans certains cas, avec une respiration artificielle bien ménagée, on peut suivre les progrès de l'hyperthermie tout à fait parallèles aux convulsions. Avec la cocaïne, la vératrine et les sels ammoniacaux, donnés aux doses convulsivantes, on peut, si l'on fait la respiration artificielle, déterminer la mort des animaux en expérience uniquement par l'hyperthermie, et on démontre sans peine qu'il en est ainsi; car les animaux convulsés et refroidis, toutes conditions égales d'ailleurs, ne succombent pas.

Mais la respiration artificielle paraît avoir encore un autre effet bien remarquable. Assurément elle agit en empêchant la mort par tétanisation des muscles inspirateurs; mais elle agit aussi en diminuant la sensibilité des centres bulbo-médullaires à la convulsion. LEUBE, ROSENTHAL, SCHIFF, USPENSKY en ont donné de bons exemples. Tout se passe comme si la



moelle était d'autant moins excitable que le sang qui l'irrigue est plus chargé d'oxygène. Il faut, je pense, rapprocher ce fait de ce que j'ai vu en étudiant le frisson thermique, notamment chez les chiens chloralosés. Ils ne frissonnent que lorsqu'ils ont besoin de respirer, et le début de chaque inspiration coïncide avec un frissonnement général, comme si l'excitabilité de la moelle, très faible, quand le sang est chargé d'oxygène, allait en croissant à mesure que le sang devient moins oxygéné, si bien que le moment arrive où l'excitabilité devient suffisante pour déterminer soit une inspiration, soit un frisson, soit une convulsion, trois phénomènes assez semblables, dus, les uns et les autres, à une incitation motrice partant de la moelle.

Le fait lui-même est incontestable; mais les explications qu'on en peut donner ne sont pas très satisfaisante.

La forme des convulsions déterminées par les poisons convulsivants est très analogue à la forme des convulsions épileptiques que provoque l'excitation des zones rolandiques du cerveau. Il est tout d'abord difficile de distinguer l'attaque d'épilepsie corticale, de l'attaque d'épilepsie absinthique et de l'attaque d'épilepsie strychnique. C'est qu'en effet, ainsi que nous ne pouvons cesser de le répéter, le système nerveux n'a pas des manières multiples de réagir. Qu'il s'agisse d'une excitation dynamique ou d'une excitation toxique, il répondra de la même manière, et la succession des périodes tonique, puis clonique, s'observera également.

Et, en effet, on doit admettre que l'excitation convulsive est un des processus par lesquels passe la cellule nerveuse avant de mourir. Dans l'anémie, dans l'hémorragie, les convulsions sont très fréquentes, et elles constituent un des signes précurseurs de la mort. Kussmaul et Tenner avaient observé il y a longtemps déjà, que l'anémie des artères encéphaliques entraîne des attaques d'épilepsie. Brown-Séquard avait même supposé, ce qui est assurément erroné, que les phénomènes épileptiques étaient dus à des réflexes vaso-moteurs déterminant des anémies partielles de telle ou telle région de l'encéphale et du bulbe. P. Bert, remarquant les convulsions des chiens hémorrhagiés, avait admis qu'elles constituent un signe de mort certaine, et il semble bien qu'en réalité ce soit la règle, quoique j'aie pu faire survivre, assez longtemps, des chiens qui avaient eu des convulsions à la suite d'hémorragies profuses. Si on anémie le cerveau d'un chien, soit en injectant de l'air dans une carotide, soit en tétanisant le cœur, on voit, dix à vingt secondes après, survenir une violente convulsion tonique qui s'arrête bientôt par épuisement de l'animal, de sorte que l'excitation convulsive nous apparaît, en dernière analyse, comme une

des phases de la mort des cellules nerveuses motrices, que ce soit par l'anémie, ou l'hémorrhagie, ou par l'action d'un poison.

On peut alors concevoir les éléments de la moelle capable de provoquer les convulsions comme d'autant plus excitables qu'ils sont plus près de la mort. Anémiés, ou anoxhémiés, ils sont plus excitables que lorsque ils sont irrigués par un sang abondant, riche en oxygène. Par le fait de la privation d'oxygène du sang, ils deviennent très excitables, et l'asphyxie détermine de vraies convulsions. L'absence d'oxygène se comporte donc à la manière d'un poison, et la diminution de la teneur du sang en oxygène, diminution qui va en croissant à mesure qu'on s'éloigne du moment de l'inspiration, équivaut à une véritable intoxication bulbaire. Par la consommation perpétuelle d'oxygène, la vie crée constamment dans tous les organes comme un perpétuel processus de mort, interrompu et arrêté par chaque inspiration nouvelle.

Ce qui complique quelque peu le phénomène, c'est qu'il faut faire entrer en ligne l'excitabilité des centres inhibiteurs des réflexes. WEIL, puis FREUSBERG, ont essayé de prouver le rôle de ces centres inhibiteurs; et ils ont pu montrer que l'apparente inexcitabilité de grenouilles excérébrées et hémorrhagiées tenait en réalité à l'accroissement d'excitabilité des lobes optiques conservés, modérateurs des réflexes.

Siège des excitations convulsives et centres convulsifs.

En 1859, SCHIFF annonça que les convulsions de la strychnine paraissaient provenir de la mise en jeu d'un centre situé dans la moelle allongée *(Lehrb. d. Physiol. des Menschen)*. Cette opinion a été soutenue par divers physiologistes, ROEBER, BÖHM, GIRARD (1896) et surtout HEUBEL (1875). Elle a été contredite par d'autres : TRENSBERG (1875), LUCHSINGER et GUILLEBEAU (1882) (v. art. *Bulbe* de mon *Dict. de Phys.*, p. 332, par WERTHEIMER.)

Il nous paraît que la contradiction n'est qu'apparente. On sait, en effet, qu'il n'y a pas, et qu'il ne peut pas y avoir de contradictions dans les faits. Il n'y en a que dans leur interprétation.

Il est d'abord impossible de nier ce fait établi par SCHIFF pour la strychnine, par HEUBEL pour la picrotoxine, par BÖHM pour la cicutine, que les convulsions s'arrêtent, si l'on a donné une dose modérée de la substance convulsivante, lorsqu'on a fait la section sous-bulbaire de la moelle. Cela paraît incontestable. Mais on n'en peut conclure que ceci, c'est que les centres bulbaires, foyer de concentration et de généralisation des réflexes, sont plus sensibles à l'intoxication que les autres éléments de



la moelle. GIRARD, dans le laboratoire de SCHIFF, a pu aussi établir que, si l'on fait la section de la moelle d'une grenouille au milieu de la région dorsale, après une légère strychnisation, les membres antérieurs sont restés en relation avec le bulbe, se tétanisent avant les membres postérieurs, séparés de leurs connexions bulbaires. Mais ces faits, si certains qu'ils soient, prouvent seulement que la région bulbaire est plus excitable aux poisons tétanisants que les centres sous-jacents de la moelle.

D'autre part, VULPIAN, TRENSBERG, LUCHSINGER et GUILLEBEAU ont pu prouver que les convulsions n'étaient pas abolies après les sections sous-bulbaires. C'est une expérience presque banale que de strychniser une grenouille dont la moelle a été sectionnée en divers endroits. Chaque segment médullaire conserve son autonomie convulsive. BROWN-SÉQUARD (cité par WERTHEIMER) a vu les convulsions par hémorrhagie survenir dans le train postérieur séparé du bulbe. On a trouvé le même fait avec la cocaïne, la picrotoxine (GOTTLIEB), l'aniline (WERTHEIMER), l'atropine, la santonine. TRENSBERG n'a pas pu constater de différence essentielle dans l'excitabilité à la strychnine entre des chiens intacts et des chiens à moelle sectionnée. De même KROCKER pour la nicotine.

On peut donc certainement admettre, d'une part, que les poisons convulsivants portent leur action sur tous les éléments de l'axe cérébro-spinal ; mais, d'autre part, qu'ils ont parfois une action de prédilection sur tel ou tel centre.

En effet, comparons l'action de la cocaïne, de l'essence d'absinthe et de la strychnine; ce sont trois substances qui sont toutes trois convulsivantes, et qui toutes trois, à dose suffisante, vont déterminer l'excitation convulsive dans chaque segment de la moelle; mais, si la dose est faible, les effets seront bien différents.

La cocaïne est surtout un poison convulsivant d'origine corticale. Dans les expériences que j'ai faites avec P. LANGLOIS, afin de déterminer la dose convulsive de ce poison, j'ai vu constamment que l'ablation de la zone corticale rolandique du cerveau diminuait et abolissait presque complètement les convulsions; mais l'abolition n'était pas complète, et, même après des sections cérébrales au-dessus du bulbe, il y avait encore des vestiges de convulsions. Toutefois, comme cette énorme diminution des convulsions chez les animaux cocaïnisés excérébrés, coïncidée avec ce fait remarquable que, chez les animaux dont l'encéphale est peu développé, la cocaïne est à peine convulsivante, nous pouvons admettre que la cocaïne est un poison convulsivant à type cortical.

D'après TURFSCHANINOW (1894) la santonine et le santonate de soude,

ainsi que le phénol, seraient aussi des convulsivants d'origine corticale, quoique, assurément, ils exercent aussi une action stimulante sur la moelle, mais la dose doit être plus forte pour qu'ils provoquent des convulsions d'origine médullaire, que pour leur faire produire des convulsions d'origine corticale.

La picrotoxine et l'essence d'absinthe sont au contraire des convulsivants à type bulbaire. C'est surtout avec la picrotoxine que réussissent les expériences faites pour démontrer qu'il y a un centre convulsif dans le bulbe. On ne peut nier d'ailleurs que les convulsions, quand le bulbe est sectionné, sont toujours moins généralisées et moins intenses. Mais ce fait n'est pas surprenant, puisque aussi bien le bulbe est le centre où vont se réunir toutes les incitations de la périphérie, pour irradier, sous la forme de réflexes généralisés, dans les muscles divers.

Une observation remarquable faite dans l'empoisonnement absinthique prouve bien cette influence de la dose. En effet, au moment même où éclatent dans toute leur violence les convulsions absinthiques, l'écorce cérébrale est inexcitable. Elle a déjà, par le poison absinthique, passé à la période de mort, alors que le bulbe est à son maximum d'excitabilité, et provoque les convulsions les plus énergiques.

Quant à la strychnine, elle agit sur toutes les cellules nerveuses motrices. Il n'y a que des nuances entre l'excitabilité plus ou moins développée des divers segments de l'axe cérébro-spinal. C'est donc un poison convulsif à type bulbo-médullaire.

Nous retrouvons ici pour la localisation des convulsions ce que nous disions à propos de la dose convulsive. Tous les poisons peuvent être plus ou moins convulsivants; et, d'autre part, les vrais convulsivants, tout en agissant sur chaque région nerveuse, ont comme une action de prédilection sur telle ou telle partie du système nerveux: il y a donc des convulsivants à type cortical, à type bulbaire, et à type bulbo-médullaire. Mais ce ne sont que des degrés dans la puissance convulsive, car, à certaines doses, ils sont tous convulsivants de toutes les parties.

De l'antagonisme entre les poisons convulsivants et les poisons anesthésiques.

L'expérience fondamentale est la suivante. Si à un animal strychnisé ou tétanisé par un autre poison convulsif (un sel ammoniacal, par exemple) on donne du chloral, ou du chloroforme, à des doses qui abolissent les réflexes et l'activité des éléments nerveux, on voit une transformation



complète s'opérer. Les convulsions cessent; l'élévation thermique s'arrête; des spasmes de moins en moins forts, et de plus en plus espacés, succèdent aux spasmes répétés et violents de la période convulsive, et finalement l'animal strychnisé et chloralisé se trouve exactement dans la même situation physiologique que l'animal simplement chloralisé.

De même, on peut prendre un animal qui a été au préalable chloroformé ou chloralisé, et lui injecter un poison convulsif, il n'aura aucunes convulsions.

Cependant, à mesure que les effets de la substance anesthésique, (laquelle est en général volatile et facile à éliminer) se dissipent, on voit revenir les effets du poison convulsif, car celui là (strychnine, ou sel d'ammoniaque, ou picrotoxine) est d'élimination difficile, et il persiste dans l'organisme alors que le corps anesthésique volatil s'élimine.

Ces deux expériences faciles à faire, et que presque tous les physiologistes ont eu l'occasion de répéter, prouvent bien que, dans l'ordre d'intoxication de la cellule nerveuse, l'intoxication qui produit la convulsion est d'une période moins avancée que l'intoxication qui produit l'anesthésie. Dans la mort de la cellule, il y a deux étapes; une première étape qui est l'excitation (avec son terme extrême, la convulsion) et une seconde étape qui est la dépression (avec son terme extrême, la mort).

Par conséquent, lorsque, dans un organisme vivant, il y a conflit entre les deux poisons, celui qui l'emportera ce sera toujours le poison anesthésique; et il n'y aura jamais de convulsions possibles chez un animal anesthésié; tandis qu'un animal, si fortement convulsivé qu'il soit, pourra toujours être anesthésié.

Relations entre le tremblement, le frisson, la contracture et la convulsion.

Il existe d'étroites relations entre les différentes formes d'hyperkinésie des centres moteurs encéphalo-médullaires.

La convulsion véritable, comme dans l'empoisonnement strychnique, envahit tous les muscles, soit de la vie animale, soit de la vie organique; et il est presque impossible de prétendre qu'elle soit toujours d'origine réflexe. Assurément, elle est le plus souvent provoquée par une excitation sensible. Une grenouille strychnisée, si on ne l'ébranle pas, et si elle n'est pas incitée à un mouvement musculaire quelconque, va rester quelque temps inerte; et, pour provoquer une tétanisation générale, surtout si la dose de poison est très faible, une excitation sensible est nécessaire. Mais, comme, de fait, il est presque impossible de supprimer toute excitation



sensitive, puisque la contraction volontaire est elle même une excitation sensible, par la voie des nerfs sensibles des muscles, il s'ensuit que les convulsions strychniques éclatent spontanément. Ici le mot de spontané veut seulement dire que les causes provocatrices sont réduites à leur minimum; un courant d'air, un ébranlement du plancher qui, sans, l'excitabilité extrême de l'animal, passerait inaperçu, un bruit quelconque, même très faible; voilà des causes qui suffisent à faire naître des convulsions. On peut donc presque dire qu'elles sont spontanées, tant la force qui les provoque est minime.

Le frisson est une sorte de convulsion qui ne paraît être réflexe que dans quelques cas spéciaux. C'est une contraction violente des muscles, clonique, généralisée, ne durant que peu de temps, et se répétant à intervalles rythmiques, réguliers, intervalles qui répondent le plus souvent aux pauses de la respiration. Mais on peut dire que c'est une vraie convulsion.

J'ai distingué le frisson *thermique* du frisson *psychique*, et du frisson *toxique*. Ici, je n'ai pas à m'occuper des deux premiers, mais seulement du frisson toxique.

Expérimentalement, on ne peut guère le produire. Que les animaux chloralosés aient un frisson extrêmement fort, ce n'est pas douteux; mais ce frisson est en réalité thermique, car les chiens chloralosés ont une température assez basse (34°), quand ils commencent à frissonner, et le chloralose n'est pas la cause déterminante du frisson, puisque les animaux chloralosés, si on les échauffe, ne frissonnent pas. Le chloralose n'agit que parce qu'il excite les centres moteurs de la moelle, et que, sans être précisément un poison convulsivant, il établit le passage, pour ainsi dire, entre les substances anesthésiantes et les substances convulsivantes.

Mais c'est dans la fièvre que le frisson toxique se manifeste le plus nettement. On sait que le grand accès de frisson de certaines affections fébriles (de la malaria, par exemple), coïncide avec une température organique très élevée. Ce n'est pas un frisson thermique : c'est un frisson toxique. Les toxines produites dans l'organisme infecté peuvent donc, suivant les cas, produire tantôt le frisson, tantôt de grandes convulsions, comme dans le tétanos et l'hydrophobie. Entre la convulsion du tétanos, et le frisson de la fièvre intermittente, il n'y a qu'une question de nuance. Dans les deux cas il y a formation de poisons qui stimulent l'excitabilité motrice de la moelle et du bulbe.

La contracture ne peut guère être provoquée par des substances toxiques, à moins qu'on n'appelle contracture la période tonique qui est le début de la grande convulsion strychnique. On comprend bien pourquoi

cette contracture ne peut pas se prolonger. Si elle continuait, sans respiration artificielle, l'animal mourrait bien vite d'asphyxie; et, même avec la respiration artificielle, l'épuisement des centres nerveux est tel que la période clonique succède toujours bien vite à la période tonique. Si des contractures prolongées peuvent apparaitre, dans le cas de traumatisme du cerveau et de la moelle, ou dans l'hystérie, c'est que le spasme du système nerveux n'est pas général, et que tous les éléments nerveux ne sont pas pris. Probablement, à mesure que certains noyaux (très limités) entrent en jeu, d'autres, très voisins, se reposent, pour entrer en jeu à leur tour, successivement, de manière à se remplacer mutuellement, et à maintenir la contracture constante. Mais, dans le cas d'un empoisonnement par un convulsivant, il ne peut en être ainsi, et ce sont toutes les cellules nerveuses qui sont au même moment excitées à l'extrême. Par conséquent elles doivent, au même moment, se relâcher toutes et entrer en résolution. C'est sans doute pour cette raison qu'il y a des poisons convulsivants, et qu'il n'y pas de poisons contracturants *(sit venia verbo)*.

Le tremblement ne peut être tout à fait assimilé à la convulsion, quoique dans certains cas il s'en rapproche.

Ce qui distingue essentiellement les tremblements des convulsions, c'est que le plus souvent ils accompagnent les mouvements volontaires; c'est une imperfection du mouvement volontaire, ce n'est pas un phénomène réflexe. Cependant il est des cas où le tremblement n'est pas lié aux mouvements de la volonté, et se produit même dans le repos, avec des redoublements et des rémissions qui le rendent très analogue aux convulsions, si bien qu'on dit souvent tremblements convulsifs, pour désigner des phénomènes qu'il est difficile de dénommer exclusivement tremblements ou exclusivement convulsions.

Les poisons ne donnent généralement pas de tremblements. Cependant la quinine, par exemple, et la caféïne, de même que l'acide salicylique, l'absinthe, tous poisons qui, à très forte dose, sont des convulsivants, font que les mouvements volontaires sont des mouvements tremblés, comme si le commencement de l'hyperexcitabilité des centres moteurs se traduisait par une exagération dans la force des incitations motrices volontaires. Il faut reconnaître d'ailleurs que cette étude n'est encore qu'ébauchée, et qu'elle n'a guère fixé l'attention des physiologistes.

Quant au tremblement des intoxications chroniques (plomb, mercure, alcool), il est lié très probablement à des altérations anatomiques des centres nerveux.

Influence de la température sur l'action des poisons convulsivants.

Il est tout à fait rationnel *a priori* de supposer que l'action des substances toxiques sur l'organisme est un phénomène d'ordre chimique. *A posteriori*, cela peut se démontrer en prouvant que les phénomènes des intoxications sont d'autant plus intenses que la température organique est plus élevée.

Après avoir démontré le fait pour les substances antiseptiques (Bull. de la Soc. de Biol., 1885, 239), puis pour les sels alcalins (Arch. de Physiol., 1886, 108), je l'ai établi pour le chloral (v. dans nos Travaux du Laboratoire, 1893, I, les Mémoires de RALLIÈRE, *Hyperthermie et Chloral*, et de SAINT-HILAIRE, *Température et action toxique*). Avec P. LANGLOIS nous avons vérifié la même loi pour les substances convulsivantes (Trav. du Labor., III, 1895).

Nous avons pris à cet effet la cocaïne, qui, à une dose remarquablement précise, provoque des convulsions énergiques, chez le chien. Mais la détermination précise de la dose n'est possible que pour une température donnée.

Voici alors les chiffres que nous avons obtenus :

Dose convulsivante de chlorhydrate de cocaïne (en centigrammes, par kilogr. d'animal).	Température.	Nombre d'expériences.
4	38°.35	II
de 3 à 4	39°.20	IV
de 2.25 à 3	40°.00	IV
de 2 à 2.25	40°.35	VII
de 1.5 à 2	41°.40	VIII
de 1 à 1.5	41°.70	II
moins de 1	43°.00	II

Il s'ensuit qu'une élévation de température de 3° diminue de moitié la dose nécessaire de chlorhydrate de cocaïne qui amène les convulsions.

Non seulement, l'abaissement de température entraine une diminution de sensibilité aux convulsions, mais encore elle modifie la forme de ces convulsions. Ainsi, chez les chiens refroidis, les attaques convulsives prennent une forme toxique, avec contractures prolongées, qui diffère de l'attaque épileptoïde, suivie de secousses cloniques violentes, laquelle caractérise la forme des convulsions chez les chiens échauffés. Le froid rend la convulsion plus longue et beaucoup moins violente, en même temps qu'il rend nécessaire une dose plus forte de poison.

Avec la cinchonine et ses dérivés, qui sont tous convulsivants, nous avons obtenu les mêmes résultats. Il a fallu, comme dose convulsive, pour la cinchonine, sur le chien échauffé à 41°, 7 milligr. au lieu de 30 (chien

à 38°.5) ; et, pour la cinchonidine, 8 milligr. au lieu de 30. Avec le chlorure de lithium l'expérience est assez élégante pour pouvoir être répétée dans un cours : un chien intoxiqué avec le chlorure de lithium (à des doses de 0.17 de Li métallique par kilogr.) et refroidi n'a pas de convulsions. Mais, si l'on vient à le réchauffer de 35° à 42°, aux environs de 41°, les convulsions apparaissent, très violentes.

Sur les animaux poikilothermes la même expérience peut se faire. Des grenouilles légèrement strychnisées et refroidies n'ont de convulsions que si on les échauffe.

Nous devons faire remarquer que cette influence de la température sur les convulsions crée pour l'animal empoisonné une sorte de cercle vicieux dont il a quelque peine à se dégager. Les convulsions élèvent sa température, et le rendent en même temps plus sensible à l'action du poison, de sorte qu'il se convulse de plus en plus. L'hyperthermie augmente les convulsions, et les convulsions augmentent l'hyperthermie. Cercle vicieux fatal auquel l'animal finit par succomber, si des causes accessoires n'interviennent pas pour modifier le phénomène.

Au point de vue théorique on peut se demander quelle est la nature de cette influence de la température sur les convulsions toxiques. Si on dit que le système nerveux est devenu par la température élevée plus excitable, on n'explique rien. Mais peut on pénétrer plus avant dans le mécanisme de l'action toxique, et dire, soit que la diffusion du poison dans les cellules nerveuses est plus rapide, soit que la combinaison chimique avec le protoplasma cellulaire est plus complète? Il ne nous parait pas que, sans de nouvelles expériences, qui à ma connaissance n'ont pas été faites, il soit profitable de discuter ces diverses hypothèses. Nous penchons à croire que, toute action toxique, étant un phénomène d'ordre chimique, et par conséquent une combinaison chimique, est soumise aux lois des combinaisons chimiques qui se font d'autant plus rapidement et plus complètement que la température est plus élevée. (Voir la discussion intéressante de Stokvis, 188—202).

De la nature des substances convulsivantes.

Dès le plus simple examen on s'aperçoit qu'il est presque impossible d'établir un groupe de substances convulsivantes. Rien n'est plus disparate en effet que la liste des poisons qui peuvent provoquer des convulsions. Nous y verrions rangés, l'oxygène à 3 atmosphères, l'acide carbonique, le chlorure de lithium, la strychnine, le camphre, la tétanotoxine, le

bichlorure de méthylène, l'essence d'absinthe, la cocaïne, la thébaïne, la cinchonine, la morphine, les ptomaïnes fabriquées par l'organisme normal, et détruites, par exemple, par les antitoxines du corps thyroïde. Tous ces corps sont convulsivants. Quel lien peut exister entre eux?

Le groupement est d'autant plus difficile que tel poison, convulsivant pour une espèce animale, n'est pas convulsivant pour une autre. La cocaïne, qui provoque de violentes convulsions chez le chien (à température normale ou élevée) provoque des convulsions faibles chez le lapin, et chez la grenouille elles sont nulles ou à peu près. L'atropine, poison convulsif redoutable pour l'homme, est à peu près inoffensive pour les animaux, et elle ne peut provoquer des convulsions chez eux comme chez l'homme.

La dose de cocaïne nécessaire pour amener les convulsions semble être exactement proportionnelle au développement de l'appareil cérébral. Si nous comparons la sensibilité de diverses espèces animales à la convulsion par la cocaïne, et que nous comparions cette sensibilité au développement de leur appareil cérébral, nous trouvons le rapport suivant.

	Poids du cerveau rapporté à 1 kil. d'animal. grammes.	Dose convulsive (par kilogramme d'animal).
Lapin	4	0.18
Cobaye	7	0.07
Pigeon	8	0.06
Chien	9	0.02
Singe	18	0.012

Ce parallélisme confirme l'opinion émise précédemment; que la cocaïne doit être rangée (ainsi que l'atropine) parmi les poisons convulsivants à type cortical. Par conséquent, plus l'appareil cérébro-cortical est développé, plus ces sortes de poisons sont convulsivants à petite dose.

Si l'on se réfère à la théorie que nous avons exposée plus haut, *l'excitation convulsivante est une des phases de mort de la cellule nerveuse,* on verra que presque toutes les substances pourront à telle ou telle dose devenir convulsivantes; mais il faut que nulle intoxication intercurrente n'intervienne, qui empêche de noter le phénomène. Par exemple, comment, avec les sels de potassium, qui tuent si rapidement le cœur, pourra-t-on observer nettement des convulsions? Il est très probable que les sels de potassium seraient convulsivants, si le cœur ne s'arrêtait pas tout d'abord: car le lithium et l'ammonium provoquent des convulsions, et, d'autre part, les poissons qu'on place dans une solution d'un sel potassique, meurent avec des convulsions violentes.

La térébenthine a certainement une action convulsivante; mais, ainsi

que je m'en suis assuré dans de récentes expériences, inédites encore, cet effet convulsivant est masqué par l'action toxique de la térébenthine sur le globule rouge et l'hémoglobine. Il s'ensuit ce phénomène, qui paraît d'abord paradoxal, et qu'on peut au contraire très facilement expliquer, que la respiration artificielle énergique, au lieu d'arrêter les convulsions, les excite ; car, sans respiration artificielle, l'hématose n'est pas suffisante, et les centres moteurs ne sont plus excitables pour provoquer les convulsions.

On pourrait sans doute prendre ainsi quantité de substances qu'on ne range pas en général parmi les poisons convulsivants, et montrer que toutes, à un moment donné de leur action, si le sang n'est pas empoisonné, si le cœur continue à battre, si les cellules terminales motrices ne sont pas paralysées, sont convulsivantes, portant de préférence leur action excitatrice sur les cellules corticales, ou bulbaires, ou médullaires ; mais en somme détruisant la cellule nerveuse motrice en la faisant passer par une phase d'excitabilité exagérée, qui se traduit par des convulsions.

Il n'est peut-être pas un seul alcaloïde qui n'ait quelque action de cet ordre, depuis la strychnine, jusqu'à la nicotine, la brucine, l'hyoscyamine, la picrotoxine, la thébaïne, la cinchonine, la quinine, la caféïne, etc. La morphine elle-même, à dose très forte, provoque des convulsions évidentes chez les chiens et les chats.

Quant aux groupements moléculaires qui, dans la constitution de tel ou tel poison, lui donnent des propriétés pharmacodynamiques spéciales, malgré beaucoup de travaux très remarquables, on n'a pu arriver à des conclusions formelles. Le groupe CH^3 semble donner des propriétés curarisantes, le groupe CCl^3 des propriétés anesthésiantes ; mais cela même est encore quelque peu hypothétique.

P. Langlois (1895) a bien montré que les isomères de la cinchonine, étudiés par Jungfleisch très méthodiquement, cinchonibine, (α^{o} + 175.8) cinchonicine (α^{o} + 46.5) cinchonidine, cinchonifine (α^{o} + 195) cinchonigine (α^{o} = — 60.1) cinchoniline (α^{o} = + 53.2) avaient des fonctions toxiques très différentes ; la dose de cinchonine étant prise pour unité, l'activité convulsivante a été de 1.5 pour la cinchonibine, 0.75 pour la cinchonidine ; 1.50, pour la cinchonifine ; 13, pour la cinchonigine ; 4.00 pour la cinchoniline. Comment établir une relation entre la fonction chimique et la fonction convulsivante ? Le rapport est d'autant plus difficile à déterminer que la cinchonigine, si convulsivante pour le chien, est au contraire beaucoup moins convulsivante que la cinchonine chez les Crustacés (P. Langlois et H. de Varigny, *loc. cit.*).

Pour les chloraloses, nous avons trouvé, avec HANRIOT, cette même irrégularité dans l'action convulsivante comparée à l'action hypnotique. La composition chimique des différents chloraloses ne permettait aucunement de prévoir que le xylochloralose avait des propriétés convulsivantes l'emportant sur les propriétés hypnotiques, et que le lévulochloralose était au contraire exclusivement hypnotique, sans posséder de propriétés convulsivantes.

Mais, à côté des propriétés chimiques des corps, il faudrait étudier leurs propriétés physiques (solubilité et volatilité) et chercher si la raison d'être de leur action pharmacodynamique ne résiderait pas dans leurs caractères physiques. Bien entendu, ces considérations ne peuvent pas s'appliquer aux alcaloïdes dont les sels (chlorhydrate ou nitrate) sont toujours ou presque toujours solubles, mais bien aux alcools et éthers. Il semble alors que les éthers ou composés organiques insolubles dans l'eau soient toxiques en raison de leur insolubilité, et en même temps que toxiques, convulsivants. C'est là une loi qui paraît assez générale.

Si le corps insoluble est volatil, il aura une grande puissance de diffusion, et pénétrera rapidement jusque à la cellule nerveuse ; il sera alors plutôt anesthésique et son action sera passagère ; car l'élimination sera rapide : si au contraire il est fixe, ou bouillant à une température élevée, il sera plutôt convulsivant. Le chloroforme, insoluble et volatil, est toxique et anesthésique ; le tétrachlorure de carbone, insoluble et peu volatil, est toxique et convulsivant.

On pourrait citer beaucoup d'exemples qui confirmeraient ces deux principes généraux ; mais ce ne sont là que les premières bases, à peine ébauchées, des lois générales de l'action pharmacodynamique des corps.

BIBLIOGRAPHIE.

P. BERT. *Sur un signe certain de la mort prochaine chez les chiens soumis à une hémorragie rapide.* Soc. des Sc. nat. de Bordeaux, 1867.

S. USPENSKY. *Der Einfluss der künstlichen Respiration auf die nach Vergiftung mit Brucin, Nicotin, Picrotoxin, etc. eintretenden Krämpfe.* Arch. f. Anat. und Physiologie, 1868, 525.

WEIL. *Ueber die physiologische Wirkung der Digitalis auf die Reflexhemmungs-centren.* Arch. f. Anat. und Physiol., 1871.

E. HEUBEL. *Das Krampfcentrum des Frosches und sein Verhalten gegen gewisse Arzneistoffe.* PFLÜGER's Arch. 1874, IX, 263-323.

TRENSBERG. *Ueber die Wirkung des Strychnins und Bemerkungen über die*

reflectorische Erregung der Nervencentren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1875, 204-216 et 348-381.

CH. RICHET. *De l'action de la strychnine à très forte dose sur les mammifères*. C. R., 1880, XCI, 131. — *D'un mode particulier d'asphyxie dans l'empoisonnement par la strychnine*. Ibid., 443.

A. GUILLEBEAU et LUCHSINGER. *Toxikologische Beobachtungen am Rückenmarke*, PFLÜGER's Arch., 1882, XXVIII, 69-72.

A. VULPIAN. *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1882, 422-650.

J. REGNAULD et E. VILLEJEAN. *Recherches sur les propriétés anesthésiques du formène et de ses dérivés chlorés*. Bull. gén. de Thérap., 1886, 30 mai et 15 juin, 39 p.

I. LAUDER BRUNTON. *Traité de pharmacologie, de thérapeutique et de matière médicale*. Trad. franç., Bruxelles, 1889, 194-246.

P. LANGLOIS et CH. RICHET. *De l'influence de la température interne sur les convulsions*. Arch. de Physiol., 1889, I, 181-196.

CH. RICHET. *Leçons sur la chaleur animale*. Paris, 1889, 169-214.

J. TILLIE. *Ueber die Wirkung des Curare und seiner Alkaloïde*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1890, XXVII, 1-38.

GOTTLIEB. *Ueber die Wirkung des Picrotoxins*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1892, XXX, 21.

TURTSCHANINOFF. *Experim. Studien über den Ursprungsort einiger klinischen wichtigen Krämpfformen*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, XXXIV, 208.

P. LANGLOIS. *La toxicité des isomères de la cinchonine dans la série animale*. Trav. du Lab. de CH. RICHET, 1895, III, 53-65.

G. SANTESSON. *Versuche über die Nervenendwirkung methylirten Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Thallinverbindungen*. Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1895, XXXV, 23-68.

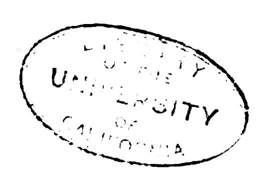
H. GIRARD. *Ueber die allmähliche Einwirkung des Strychnins auf die Nervencentren*. Recueil de Mém. physiolog. de M. SCHIFF, 1896, III, 198-211.

M. SCHIFF. *Résultat d'expériences faites sur des lapins et des chats empoisonnés par la strychnine et traités par la respiration artificielle* (1867). Recueil des Mém. physiologiques, 1896, III, 211.

DE BUCK. Traité de thérapeutique physiologique. Harlem, 1896, 25-41.

J. STOKVIS. *Leçons de pharmacothérapie*. Harlem, 1896, 54-68.





Aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universitaet zu Prag (Prof. Dr J. Pohl).

Ueber Entgiftung durch oxydirende Agentien.

von

Dr Karl WALKO, Assistent.

Unter den Kräften, über die der Organismus verfügt, um eingeführte Gifte unschädlich zu machen, sind die chemischen von grösster Bedeutung. Während auf der einen Seite die im Harn erscheinenden Umwandlungsproducte vieler Stoffe völlig unschädlich sind, gehört umgekehrt die grösste Anzahl der gefärlichsten Gifte zu den vom Körper nicht oder nur schwer angreifbaren Stoffen, wie z. B. die meisten Alkaloide.

Von den vielen Möglichkeiten der chemischen Umgestaltung eingeführter Stoffe erscheint die Oxydation als eine der wichtigsten. Der Fortbestand des Lebens beruht auf dem Umfang der Oxydationsthätigkeit des Körpers, in der Umwandlung giftiger oder nicht ausscheidbarer Körper in ungiftige und ausscheidbare. Dieser Oxydationsvorgang hat nun seine unaufgeklärten Eigenthümlichkeiten. Im Stickstoffgleichgewicht wird das vorhandene Organeiweiss nicht angegriffen, obwohl der Körper die Fähigkeit besitzt, überschüssig zugeführtes Eiweiss anzugreifen. Es ist ferner eine Thatsache, dass die Hauptbestandtheile des Körpers (Eiweisskörper, Kohlehydrate und Fette) in einem constanten Verhältnis der Oxydation verfallen. Beide Momente zeigen, dass die Oxydation keine passive, keine directe ist, wie etwa der Oxydationsprocess extra corpus, sondern dass neben der Gegenwart von oxydationsfähigem Sauerstoff noch andere Bedingungen, z. B. die Anwesenheit von Spaltungs- und Oxydationsfermenten, erfüllt sein müssen, um eine Oxydation zu

erzielen. Die diesbezüglich in der Literatur niedergelegten Anschauungen interessiren an dieser Stelle nicht.

Das Ziel der nachfolgenden Untersuchungen war es, festzustellen, ob man nun nicht doch durch gewisse Substanzen eine abnorme, *directe* Oxydation im Blut und in den Geweben hervorbringen, ob man nicht die für einen Stoff ermittelte (physiologische) Oxydationsgrenze willkürlich durch Zufuhr eines zweiten steigern könnte. Es galt also, möglichst ungiftige oxydirende Stoffe zu finden, die entweder völlig oder theilweise unverändert in den Kreislauf gelangen, und dann im Stande sind ein bestimmtes vorher eingeführtes Gift zu oxydiren. Erst dann, wenn die principielle Frage der Existenz solcher Stoffe erledigt ist, könnte man daran denken, die hier gemachten Erfahrungen zu einer Methode der Entgiftung durch Oxydationssteigerung zu erweitern.

Die bisher vorliegenden Angaben über das Unschädlichmachen circulierender Gifte durch Oxydation entbehren der quantitativen Belege der stattgehabten Oxydation, und die betreffenden Erfolge können auch anders als durch Oxydation gedeutet werden.

Um nun den Grad einer derartigen Oxydationssteigerung zu bestimmen, musste man zuerst einen ungiftigen Körper finden, der vom Organismus constant nur bis zu einer gewissen Grenze oxydirt wird, während der unangegriffene Theil unverändert durch den Harn ausgeschieden wird. Ich stellte mit folgenden anorganischen Salzen Versuche an : Phosphorigsaures Natron, Ferrocyankalium (1) und Thiosulfat.

Das erstere wird vom Körper vollständig oxydirt, das zweite unverändert gelassen; hingegen, erwies sich das Thiosulfat (syn : unterschwefligsaures Natron) für unsere Zwecke als vollständig geeignet, indem ein Theil oxydirt, ein anderer Theil unverändert in den Harn ausgeschieden wurde. Dieses Salz konnte somit als Mass physiologischer Oxydation und künstlicher Steigerung derselben benützt werden.

I.

Thiosulfatoxydation im thierischen Organismus. — Da die Versuche an Hunden durchgeführt werden sollten, so musste die physiologische

(1) Die Angabe von COMBEMALE und DUBIQUET (Bulletin génér. de Thér. 118. pag. 385, 1890) dass das Ferrocyankalium in kleinen Mengen vollständig, in grösseren partiell oxydiert werde, fand ich nach eigenen Untersuchungen niemals bestätigt. Ferricyankalium wird im Körper völlig zu Ferrocyankalium reducirt.



Thiosulfatausscheidung im Harn dieser Thiere berücksichtigt werden. Ueber die Bestimmung des Thiosulfates und den Gehalt des Hundeharnes an demselben liegt eine umfassende Untersuchung von Heffter (1) vor. Zu den Einwänden, die Huppert (2) gegen die dort eingeschlagene Methode der Thiosulfatbestimmung erhebt, möchte ich noch hinzufügen, dass die Voraussetzung derselben, nach der beim Erhitzen von Thiosulfat mit HCl die Hälfte des Schwefels als schweflige Säure entweicht, nicht ganz zutrifft, da schon während der Destillation ein Theil der schwefligen Säure in Sulfat übergeht.

Ich habe es vorgezogen, den Thiosulfatgehalt des normalen Harnes durch Titration mit $^1/_{10}$ Normal Jodjodkalilösung, von welcher 1 cm^3 — 0,0158 gr. Thiosulfat entspricht, zu bestimmen. Die Titration wurde bei neutraler oder ganz schwach saurer Reaction in der Kälte vorgenommen, da ein Ueberschuss an Säure eine Zersetzung des Thiosulfates bewirkt.

Allerdings wird das Jod nicht allein vom Thiosulfat verbraucht, sondern in geringem Masse auch noch von anderen Substanzen des Harnes. Zerstört man im normalen Harn das physiologische Thiosulfat durch Kochen mit Säure und titrirt neuerdings mit Jod so stellt sich heraus, dass auf solche Substanzen höchstens 10-20 mgr. pro die entfallen.

Ausserdem, habe ich bei den nachfolgenden Thiosulfatversuchen die vom normalen Harn verbrauchten Jodmengen in Abzug gebracht. Bezieht man den Wert des Jodverbrauchs auf Thiosulfat, so beträgt dasselbe bei Hunden mittlerer Grösse nach zahlreichen Versuchen bei gemischter Nahrung im Durchschnitte 0,04 gr. in der Tagesmenge Harn. Die physiologischen Schwankungen bewegen sich in den Grenzen von 0,015—0,077 gr.

Entgegen der Angabe Heffters (3) lieferten Variationen der Fütterung in dem Sinne, dass vorwiegend je Eiweiss, Fett oder Kohlehydrate gereicht wurden, im Bereich des Vorstehenden liegende Werte, somit keine Aenderung, respective keine Steigerung der Thiosulfatausscheidung. Nebenbei sei bemerkt, dass die Fütterung von Schwefel (zu 0,5 gr.) und von Natriumsulfid (zu 0,24 gr.) die Thiosulfatausscheidung nicht steigerte.

Ich ging nun daran, die Oxydationskraft des Organismus für

(1) Pflüger's Archiv, Bd. 38, pag. 476, 1886.

(2) Harnanalyse, 9. Aufl.; pag. 13. 1890.

(3) l. c.

Thiosulfat festzustellen. Dabei konnte es mir nicht genügen, das unverändert im Harn ausgeschiedene Thiosulfat zu bestimmen, sondern es musste auch die zu erwartende Oxydationstufe des Thiosulfates, das Sulfat, bestimmt werden, das, wie orientierende Versuche zeigten, thatsächlich im Thierkörper gebildet wird. Die Entstehung des letzteren konnte auf zweifache Weise vor sich gehen : die eine Möglichkeit würde darin bestehen, dass das Thiosulfat sich im Körper zersetzt unter Schwefelabspaltung und Bildung von Sulfit mit nachfolgender Oxydation desselben zu Sulfat. Dieser Vorgang ist jedoch aus folgenden Gründen als ausgeschlossen zu betrachten :

Erstens müsste Thiosulfat so giftig, oder annäherend so giftig sein wie Sulfit, was nicht der Fall ist, denn nach PFEIFFER (1) ist 0,6 gr. Sulfit pro Kilo Kaninchen subcutan verabreicht tödtlich, während nach LANG (2) Thiosulfat noch zu 3 gr. pro Kilo Kaninchen ebenso verabreicht keine Erscheinungen hervorruft.

Zweitens müsste Thiosulfat Phenol entgiften wie Sulfit, was aber nach TAUBER (3) nicht geschieht.

Drittens müssten im Harn nach Thiosulfatdarreichung geringe Mengen Sulfits nachweisbar sein, was nicht der Fall ist.

Es bleibt somit nur die andere Annahme, dass sich das Thiosulfat, wie ausserhalb des Körpers in alkalischer Lösung, auch im Thierkörper unter Sauerstoffaufnahme zu Sulfat oxydiert.

Die Aufgabe, die Gesammtschwefelsäure in dem thiosulfathältigen Harn zu bestimmen, machte nun gewisse Schwierigkeiten, die folgender Massen überwunden wurden. Da sich das Thiosulfat bei Säurezusatz auch in der Kälte in nicht controllierbarem Verhältnis unter Schwefelabscheidung zersetzt, und im Harn durch Zusatz von Chlorbaryum und Essigsäure ein Gemenge von Schwefel, Baryumsulfat und Baryumthiosulfat gefällt wird, so musste das Thiosulfat vor dem Chlorbaryumzusatz ausgefällt oder vollkommen zersetzt werden. Zu dieser Zersetzung benützte ich das Verhalten der Quecksilbersalze. Man konnte im Sinn folgender Gleichung die Zersetzung vornehmen :

$$Na_2S_2O_3 + Hg_2(NO_3)_2 + H_2O = HgS + Hg + Na_2SO_4 + 2HNO_3.$$

Da ich aber mit diesem Verfahren ungenaue, nicht übereinstimmende Resultate bekam, wurde zur Zersetzung des Thiosulfates statt des Mercu-

(1) Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. 27. Bd., pag. 261, 1890.
(2) Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. 36. Bd., pag. 75, 1895.
(3) Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. 36. Bd., pag. 205, 1895.

ronitrates das Quecksilberchlorid benützt, wo dann die Zersetzung entsprechend folgender Gleichung stattfand :

$$Na_2S_2O_3 + HgCl_2 + H_2O = HgS + Na_2SO_4 + 2HCl.$$

Es wurde ein bestimmtes Harnvolumen in einem Messcylinder mit 4—5 % iger Sublimatlösung solange versetzt, als noch ein Niederschlag auftrat und mit einem kleinen Ueberschuss versetzt, sodann (ohne zu filtriren!) das überschüssige Sublimat mit Ammoniak ausgefällt, das ganze auf ein bestimmtes Volumen gebracht, filtrirt, im Filtrat das Sulfat bestimmt und auf das gesammte Volumen berechnet. Diese Sulfatmenge A setzt sich zusammen aus dem vom Thiosulfat herrührenden Sulfat (im Sinne obiger Gleichung entspricht je 1 Molekül Sulfat einem Molekül Thiosulfat) plus dem praeexistenten Sulfat. Kennt man durch die Iodtitration den Thiosulfatgehalt, berechnet aus demselben die entsprechende Menge Natriumsulfat (B), so ist A—B die ursprüngliche Sulfatmenge. Selbstverständlich waren alle Reagentien sulfatfrei.

Dass dieser Gang der Sulfatbestimmung richtige Werte gibt, zeigen folgende Belege :

1° *Sulfatbestimmung in normalem Harn :*

In je 20 cm. normalen Hundeharns wurde die Sulfatschwefelsäure direct und dann nach vorheriger Ausfällung mit $HgCl_2 + NH_3$ bestimmt.

	a) direct.	*b)* nach Ausfällung mit $HgCl_2 + NH_3$.
1)	0,0618 gr. $BaSO_4$.	0,0620 gr. $BaSO_4$.
2)	0,0535 gr. $BaSO_4$.	0,0537 gr. $BaSO_4$.

2° *Sulfatbestimmung in thiosulfathaltigem Harn :*

Es wurde in Folgendem vorerst der Sulfatgehalt einer gemessenen Menge normalen Hundeharns bestimmt. Derselben Menge Harns wurde nun Thiosulfat hinzugesetzt und in diesem Gemenge mittels der Iodtitration der Thiosulfatgehalt, sowie nach dem oben angegebenem Verfahren die Sulfatschwefelsäure bestimmt.

I. 20 cm. normalen Hundeharns lieferten 0,0760 gr. $BaSO_4$.

20 cm. normalen Hundeharns + Thiosulfat + $HgCl_2$ + NH_3 auf 104 cm. gebracht, filtriert dann mit $BaCl_2$ + Essigsäure behandelt, lieferten 0,2615 gr. $BaSO_4$ = A.

Die Titration der gleichen Menge ergab 0,1264 gr.

Thiosulfat = 0,1857 gr. $BaSO_4$ = B.

Normales Sulfat, A—B = 0,0758 gr. $BaSO_4$.

II. 20 cm. normalen Hundeharns lieferten 0,0753 gr. $BaSO_4$.

20 cm. Normalharn + Thiosulfat + $HgCl_2$ etc. auf 100 gebracht lieferten 0,3085 gr. $BaSO_4$ = A.

Die Titration des Gemenges ergab 0,158 gr.

Thiosulfat = 0,233 gr. $BaSO_4$ = B.

Normales Sulfat, A—B = 0,0755 gr. $BaSO_4$.

Diese Belege erweisen somit die vollständige Umsetzung des Thiosulfates durch Quecksilberchlorid und die Berechtigung zur Verwerthung dieser Methode zur Sulfatbestimmung des thiosulfathältigen Harns.

II.

Das Thiosulfat verhält sich in seiner Ausscheidung durch den Harn je nach der Art der Application etwas verschieden. Bei stomachaler Verabreichung von 1 gr. wurden in den einzelnen Versuchen durchschnittlich 34 % unverändert, das Uebrige als Sulfatschwefelsäure ausgeschieden, während bei subcutaner Injection 54 % unverändert blieben, das Uebrige aber oxydiert wurde.

Folgende Versuche zeigen nun, in welcher Weise durch die spaeter angeführten Stoffe eine Aenderung in dieses Verhältnis gebracht wurde.

Zur Feststellung des Einflusses der verschiedenen Substanzen auf die Oxydation des Thiosulfates wurden erstens Stoffe gewählt, die entweder direct Sauerstoff abgeben konnten oder von denen vermuthet wurde, dass sie auf indirectem Wege die Oxydation zu steigern vermögen.

Von Substanzen, von welchen man eine directe oxydirende Wirkung auf das Thiosulfat erwartete, wurden folgende gereicht:

Altes Terpentinöl, Natriumchlorat, Kaliumperchlorat, Ferricyankalium, Kaliumpersulfat und jodsaure Salze.

Die Versuche wurden folgendermassen angestellt:

Zuerst wurde der Thiosulfatgehalt des normalen in 24 Stunden von einem Hunde ausgeschiedenen Harnes festgestellt, dann wurde demselben Thiere 1 gr. Thiosulfat subcutan gereicht und im Harn der nächsten 24 Stunden Thiosulfat und Sulfat bestimmt. Dann erst wurde das Thier, nach einer eintägigen Pause, zu einem Versuche benutzt, bei dem dieselbe Menge Thiosulfat plus einem oxydierenden Agens gereicht wurde, und zwar das Thiosulfat subcutan, das Agens per os. Es sei hier darauf aufmerksam gemacht, dass in dem der Application von 1 gr. Thiosulfat zweitfolgenden Tage sich die Thiosulfatausscheidung in physiologischen Werten bewegte.

Vom Permanganat und Wasserstoffsuperoxyd wurde grundsätzlich abgesehen, da beide sehr giftig sind und an der Stelle der Application vollkommen reduciert werden.

Das *Terpentinöl*, welches bei längerem Stehen Sauerstoff aufnimmt, wurde hier in gleicher Absicht gereicht wie bei der Phosphorvergiftung, hatte jedoch nicht den geringsten Einfluss auf die Oxydation des Thio-

sulfates; desgleichen erwies sich auch das ihm nahestehende *Cymol* als vollständig unwirksam.

Natriumchlorat ergab ein negatives Resultat, während das *Kaliumperchlorat*, allerdings nur in einem Falle, eine Steigerung der Oxydationsgrösse um ca 25 % der Norm bewirkte.

Das *Ferricyankalium*, eine für den normalen thierischen Organismus völlig ungiftige Substanz, die nach den Untersuchungen von MERING (1) auf intakte rothe Blutkörperchen keine Einwirkung besitzt, zeigte ein ungleichmässiges Verhalten, ohne dass es mir gelungen wäre, die Ursache hiefür zu entdecken: in sechs Fällen ergab es eine Steigerung der Oxydationsenergie und in zwei Fällen blieb es vollständig erfolglos. Die näheren Daten bringt die Tabelle I.

TABELLE I. — *Versuche mit Ferricyan-Kalium.*

1. Versuch.

Dat.	Gewicht des Hundes in gr.	24stündliche Harnmenge in cm3.	Subcut. gereichtes Thiosulfat in gr.	Ferricyan-Kali in gr.	Ausgeschiedenes Thiosulfat in gr.	Ausgeschiedenes Natriumsulfat in gr.	% der Oxydation des gereichten Thiosulfates
3.-4. IV	4600	75			0,0662	0,1866	
4.-5.	—	120	1		0,5216	1,2216	47,9
5.-6.	—	142			0,0237	0,2296	
6.-7.	—	112	1	0,5 per os	0,3319	1,2320	66,8 (+ 18,9 gegen Versuch vom 4.-5.)
7.-8.	—	242			0,0621	0,2734	
8.-9.	—	126	1	0,5 per os	0,3460	1,0992	65,4 (+ 17,5 geg. Vers. vom 4.-5.)
9.-10.	—	160			0,0495		

2. Versuch.

Dat.	Gewicht des Hundes in gr.	24stündliche Harnmenge in cm3.	Subcut. gereichtes Thiosulfat in gr.	Ferricyan-Kali in gr.	Ausgeschiedenes Thiosulfat in gr.	Ausgeschiedenes Natriumsulfat in gr.	% der Oxydation des gereichten Thiosulfates
6.-7. V	6000	131			0,0454	0,210	
7.-8.	—	197	1		0,5567	1,2579	44,4
9.-10.	—	211	1	0,5 subc.	0,3070	1,1652	69,2 (+ 24,8 geg. Vers. vom 7.-8.)
10.-11.	—	64			0,0365		

3. *Versuch.*

Dat.	Gewicht des Hundes in gr.	24stündliche Harnmenge in cm3.	Subcut. gereichtes Thiosulfat in gr.	Ferricyan-Kali in gr.	Ausgeschiedenes Thiosulfat in gr.	Ausgeschiedenes Natriumsulfat in gr.	% der Oxydation des gereichten Thiosulfates
23.-24. V	3800	130			0,0316	0,3430	
24.-25.	—	90	1		0,5658	1,0823	43,4
26.-27.	—	210	1	0,5 subc.	0,5646	1,2332	43,5

(1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 8, pag. 186, 1884.

4. *Versuch.*

16.-17. V	6500	165			0,0552	0,2850	
17.-18.	—	210	1		0,5507	1,1212	44,3
19.-20.	—	70	1	1 per os	0,5109	1,277	48 (+ 3,7 geg. Vers. vom 17.-18.)
21.-25.	—	190	1	1 per os	0,5152	1,3279	48,5 (+ 4,2 geg. Vers. vom 17.-18.)
30.-31.	—	205			0,0408	0,3667	
31.-1.	—	370	1	1 per os	0,4429	1,3885	55,8 (+ 9,5 geg. Vers. vom 17.-18.)
2.-3.	—	141			0,0309	0,3386	
3.-4.	—	180	1	1 per os	0,5562	1,1386	44,4

Als mit Sicherheit Thiosulfat oxydierende Agentien erwiesen sich die Salze der *Iodsäure*. Wie aus folgenden Versuchen zu ersehen ist, kam es in einigen Fällen zu einer vollständigen Oxydation des Thiosulfates.

TABELLE II. — *Versuche mit Iodsäure.*

1. *Versuch.*

Dat.	Gewicht des Hundes in gr.	24 stündl. Harnmenge in cm3	Subcutan gereichtes Thiosulfat in gr.	Gereichtes iodsaures Kali in gr.	Ausgeschiedenes Thiosulfat in gr.	Ausgeschiedenes Natriumsulfat in gr.	% der Oxydation des gereichten Thiosulfates.
16.-17. V	5950	236			0,0559	0,2548	
17.-18.	—	187	1		0,5555	1,0139	44,5
20.-21.	—	310	1	1	0,1800	1,3707	81,1 (+ 36,6 geg. Vers. vom 17.-18.)
21.-22.	—	290			0,0318	0,3757	

2. *Versuch.*

11.-12. VI	7250	104			0,0597	0,4052	
12.-13.	—	166	1		0,5653	1,0761	43,5
14.-15.	—	310	1	1	0,0246	1,3184	100 (+ 56,5 geg. Vers. vom 12.-13.)
15.-16.	—	112			0,0661		

3. *Versuch.*

26.-27. VI	6500	180			0,0339	0,2990	
27.-28.	—	200	1		0,5307	1,0182	46,3
29.-30.	—	222	1	1	0,0359	1,2467	100 (+ 53,7 geg. Vers. vom 27.-28.)
30.-31.	—	109			0,0559		
2.-3. VII	—	210	1	1	0,2146	1,2332	78,5 (+ 32,2 geg. Vers. vom 27.-28.)

4. Versuch.

26.-27. V	3800	177			0,0389		
27.-28	—	117	1		0,5219	1,1027	47,8
29.-30.	—	410	1	0,5 Jods. Natron per os	0,5117	1,1349	48,8 (+ 1 geg. Vers. vom 27.-28.)

5. Versuch.

26.-27. VI	5800	167			0,0417		
27.-28.	—	213	1		0,5196	1,0014	48,1
29.-30.	—	288	1	0,5 KJO_3 subcutan	0,0338	1,4007	96,7 (+ 48,6 geg. Vers. vom 27.-28.)

Die Tabelle lehrt die ausserordentliche Leistungsfähigkeit der Iodsauren Salze in Bezug auf die Oxydation des Thiosulfates, doch muss ich hier auf die Giftwirkung derselben hinweisen. Die Erscheinungen der Iodatvergiftung sind eingehend von BINZ(1) festgestellt worden; auch ich verfüge über eigene Versuche. Bei Hunden zu 1 gr. innerlich gegeben, verursachte es Erbrechen, bei subcutaner Application ebenfalls Erbrechen und in einem Falle Haematurie, bei welcher im Harn Oxy- und Methaemoglobin nachgewiesen wurden.

Bei Kaninchen wirkt schon die geringe Dosis von 0,25 gr. subc. verabreicht letal.

Im Körper wird Iodat vollständig zu Iodid reduciert, freie Iodsäure liess sich niemals nachweisen.

Das *Kaliumpersulfat* ($K_2S_2O_8$) zeigte in den Versuchen an Hunden, soweit sie nicht durch Erbrechen beeinträchtigt wurden, eine die Oxydation steigernde Wirkung :

TABELLE III. — *Versuche mit Kaliumpersulfat.*

1. Versuch.

Dat.	Gewicht des Hundes in gr.	24 stünd. Harnmenge in cm3.	Subcutan gereichtes Thiosulfat in gr.	Gereichtes Kaliumpersulfat in gr.	Ausgeschiedenes Thiosulfat in gr.	% der Oxydation des gereichten Thiosulfates.
9.-10. VII	4800	89			0,0478	
10.-11.	—	120	1		0,5721	42,8
12.-13.	—	135	1	1 per os	0,2721	72,8 (+ 30 geg. Vers. vom 10.-11).
13.-14.	—	95			0,0722	

(1) Archiv. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 8, pag. 320, 1878.



2. Versuch.

20.-21. VII	4320	281			0,0513	
21.-22.	—	177	1		0,5523	44,8
23.-24.	—	240	1	1 subcut.	0,3468	65,3 (+ 20,5 geg. Vers. vom 21.-22.)
24.-25.	—	176	0		0,0623	
25.-26.	—	116	1	1 subcut.	0,3360	66,4 (+ 21,6 geg. Vers. vom 21.-22.)

Bei Kaninchen beträgt 1 gr. bereits die letale Dosis, doch scheinen auch geringere Gaben von 0,5 gr. nach längerer Zeit Vergiftungsymptome hervorzurufen. Bei subcutaner Application von 1 gr. wird das Thier nach ca 20 Minuten gelähmt, Herz- und Respirationfrequenz sinken, die Athempausen werden immer länger und das Thier geht an Respirationlähmung zu Grunde. Als weitere Vergiftungserscheinungen waren noch klonische allgemeine Krämpfe und Durchfall zu beobachten.

Da bei vorstehenden Versuchen vielfach Kalisalze gereicht werden mussten, so sei ausdrücklich hervorgehoben, dass gleiche Mengen Chlorkali durchaus ungiftig sind.

Das *Ferratin* (Schmiedeberg) erwies sich nur in einem Falle als die Oxydation die Thiosulfats steigernd, in anderen jedoch nicht.

Als ein Stoff, von dem man einen indirecten Einfluss auf die Oxydation vermuthen konnte, wurde das *Tetrahydro-β-Naphtylamin* benützt, dessen Faehigkeit, bei Thieren Fieber zu erzeugen, R. STERN (1) entdeckt hat. Ausgehend von seiner Angabe(2), dass die Energie des Stoffwechsels bei dieser mit bedeutender Temperatursteigerung einhergehender Vergiftung mit gesteigertem Eiweisszerfall und vermehrter Stickstoffausscheidung verläuft, wurde es auch hier versucht. Es ergab in einem Falle, wo die Reactionserscheinungen am Thiere bald nach der Injection des Mittels und der gleichzeitigen des Thiosulfates auftraten, eine Erhöhung der Oxydation um ca 25 %, während in einem andern Falle, wo die Reactionserscheinung erst nach geraumer Zeit eintraten, als erfahrungsgemäss die Ausscheidung des Thiosulfates erfolgt, ein unveränderter Oxydationsverhältnisbestand.

Das *Amygdalin,* mit welchem wegen der dem Oxydationsferment(3)

(1) R. STERN : Virchow's Archiv. 115. Bd. pag. 14. 1889.
(2) Ibidem, 121. Bd., pag. 276, 1890.
(3) POHL : Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38, pag. 69, 1897.

analogen Farbenreaction mit α-Naphtol und p-Phenylendiamin ein Versuch gemacht worden ist, erwies sich zur Oxydation des Thiosulfates als unwirksam.

III.

Die vorstehenden Versuche haben das Resultat ergeben, dass es zwar gelingt, durch gewisse chemische Agentien eine Oxydation eines eingeführten Stoffes im circulierenden Blut und in den Geweben zu erzielen; dabei zeigte sich jedoch, dass diese Oxydationsteigerung, selbst auf einen Zeitraum von 24 Stunden ausgedehnt, eine nicht allzu hohe ist, ausgenommen nach der Darreichung der besonders wirksamen iodsauren-Salze; ferner aber stellte sich heraus, dass ein Theil der oxydirenden Stoffe selbst giftig ist. Es war somit von vornherein nicht sehr aussichtsvoll, durch oxydative Agentien Stoffe zu entgiften, doch habe ich in dieser Hinsicht einige systematische Versuche gemacht, um den immer wiederkehrenden Vorschlag auf Entgiftung durch Oxydation auf seine Berechtigung zu prüfen.

Antagonistische Versuche setzen, wie bereits LANG(1) angibt, die genaueste Kenntnis der tödtlichen Dosis voraus. Ich habe nun derartige Versuche ausgeführt :

1. Mit den durch Oxydation extra corpus veränderlichen Alkaloïden *Brucin* und *Chinin;* die Versuche ergaben ein negatives Resultat.

2. Mit *Blausäure.* Neben der von LANG(2) nachgewiesenen Entgiftung durch Schwefelanlagerung wäre noch eine Entgiftung durch Oxydation der Blausäure zu Cyansäure oder Ameisensäure möglich.

Thatsächlich verliefen einige Versuche in diesem Sinne. Die Leistungsfähigkeit der oxydativen Agentien ging aber nur bis zur Entgiftung der eben tödtlichen Dosis von 0.003 mgr. pro Kilo Kaninchen. Selbst um dieses Resultat zu erzielen, musste die oxydirende Substanz vor der Blausäure gereicht werden, somit nur in Form einer prophylaktischen Injection (HEYMANS)(3).

Reicht man das Oxydationsmittel erst nach dem Cyannatrium, so ist eine Entgiftung unmöglich.

3. *Aldehyde und Alkohole*(4). Da der Methylalkohol und Formaldehyd

---

(1) Archiv. f. exp. Path. u. Pharm. 36. Bd., pag. 75, 1895.

(2) l. c.

(3) Archives de Pharmacodynamie. Vol. III. fascic. III et IV, 1897.

(4) Ueber die Oxydation der Alkohole siehe die Arbeiten von ZUNTZ, GEPPERT u. BODLAENDER. Ueber die Oxydation der Aldehyde, siehe POHL. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31, pag. 281, 1893.



normaler Weise im Körper bis zu einer gewissen Grenze nur zu Ameisensäure oxydiert werden (POHL) und man in der gebildeten Ameisensäure einen quantitativen Beleg für die Oxydation besitzt und da sich ferner Oxydationsversuche des Methylalkohols und Formaldehyds auch ausserhalb des Körpers mittels Iodsaurer Salze und Ferricyankali als erfolgreich erwiesen, so wurden auf Grund dieser Voraussetzungen auch Thierversuche gemacht; dieselben fielen vollständig negativ aus.

Der Entgiftung des Formaldehyds, wie des Methylalkohols durch Iodsäure, ist desswegen unmöglich, weil man zur Entgiftung tödtlicher Alkoholdosen unbedingt tödtlicher Mengen Iodsäure bedarf.

4. *Kohlenoxyd.* Das Kohlenoxyd wird nach GAGLIO(1) vom Körper nicht angegriffen, sondern quantitativ unverändert ausgeschieden. Eine bedeutende Schwierigkeit ergab sich bei den antagonistischen Versuchen mit diesem Gase in der Dosierung desselben. Nachdem ich auf verschiedene Weise mittels Trachealcanüle, subcutaner, intrapleuraler und peritonealer Injection die Application des Giftes versucht hatte, ging ich schliesslich so vor, dass ich den Kopf des Thieres in einen Glastrichter, der mit dem kohlenoxydhaltigen Gasometer verbunden war, steckte, eine bestimmte Menge des Gases ausströmen liess und den Trichter erst dann entfernte, bis das Thier auf die Seite fiel, was einige Secunden dauerte. Wurden auf diese Weise eine Anzahl der möglichen Fehlerquellen nach Kräften ausgeschaltet, so vermochte ich mich von einem nennenswerten Einfluss der oxydativen Agentien, welche immer vor der Vergiftung in genügender Menge gegeben waren, nicht zu überzeugen. Auffällig war allein, dass in einer Reihe von Versuchen mit Ferricyankalium die Erholung, id est das spontane Aufrichten der damit früher behandelten Thiere, in viel kürzerer Zeit erfolgte und zwar in 2 1/4 Min. als Durchschnitt von vier Versuchen gegen 4 Minuten bei normalen Thieren.

SPICA UND MENEGAZZI(2), welche das Wasserstoffsuperoxyd zur Entgiftung des Kohlenoxyds verwendeten, sahen bei diesem Verfahren im allgemeinen gute Resultate. Da aber alle quantativen Belege und Controlversuche an mit dem Gegengift nicht behandelten Thieren in den zugänglichen Referaten dieser Arbeit fehlen, so scheinen diese Angaben noch einer weiteren Bestätigung bedürftig.

Vorstehende Arbeit hat somit erstens die principielle Thatsache der

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22, pag. 235, 1887.

(2) Ber. der deutschen chem. Ges. 27. Jahrg. IV. Bd., Ref. pag. 272, 1894.

Möglichkeit einer künstlichen Oxydationssteigerung, zweitens die bisher fehlenden Zahlenbelege zu einer — abfälligen — Kritik des Problems der Entgiftung durch Oxydation geliefert, und in dritter Linie unsere Kenntnis über die Oxydationsfähigkeit des Thiosulfates, eines normalen Bestandtheiles des Harnes mancher Thiere, erweitert.

Prag, 25. Januar 1898.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universitaet zu Bonn (Prof. Binz).

2. Ueber die Einwirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung.

von

H. STURSBERG.

Litteratur.

SERTÜRNER, *Ueber das Opium und dessen krystallisierbare Substanz.* Trommsdorff's Journal der Pharmacie, 20. Bd., 1811, S. 99.

— *Ueber das Morphium, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandteile des Opiums.* Gilbert's Annalen der Physik, Bd. 55, 1817, S. 56.

— *Ueber eins der fürchterlichsten Gifte der Pflanzenwelt, als ein Nachtrag zu seiner Abhandlung über die Mekonsäure und das Morphin.* Gilbert's Annalen, Bd. 57, 1817. S. 183.

GUARESCHI, *Einführung in das Studium der Alkaloide;* Deutsch bearbeitet von KUNZ-KRAUSE. 1896.

v. SCHROEDER, *Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins.* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 17. Bd., 1883, S. 96.

FISCHER, Lehrbuch der Chemie für Mediciner. 1892.

BINZ, Vorlesungen über Pharmakologie. 1891.

VONGERICHTEN, *Ueber Ammoniumbasen aus der Gruppe des Morphins.* LIEBIG's Annalen der Chemie, 297. Bd., S. 204, 1897.

PUSCHMANN, *Ueber Oxydimorphin und seine Wirkung auf den thierischen Organismus.* Dissert. Goettingen, 1895.

SCHROEDER, *Ueber den Husten der Phtisiker und die therapeutische Verwendbarkeit des Peronins gegen denselben.* Therapeutische Monatshefte, XI. Jahrgang, 1897, Heft 1, S. 4.

NOWAK, *Der therapeutische Werth des Peronins.* Therapeutische Wochenschrift, Wien, *IV.* Jahrgang, 1897, Nr 21, S. 519.

C. WILMANNS, *Die direkte Erregung der Atmungscentra durch den Weingeist.* PFLÜGER's Arch. f. Physiol. *LXVI.* S. 167. 1897. (Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.)

L. HERMANN, Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. 1894.

Im Jahre 1817 veröffentlichte F. W. A. SERTÜRNER in Eimbeck († 1841) seine zweite und dritte Abhandlung über das Morphium. Seine frühere Mitteilung darüber von 1805 hatte keine Beachtung gefunden. Erst die genannten Arbeiten, in denen er das Morphium als eine « neue salzfähige Grundlage », als « eine der sonderbarsten Substanzen, welche sich dem Ammoniak zunächst anzuschliessen scheint », bezeichnet, erregten die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Welt.

Unter Anderen schrieb GAY-LUSSAC in den *Annales de chimie et de physique* : « La découverte d'une base alcaline, formée de charbon, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, dans laquelle les propriétés neutralisantes sont très prononcées, nous paraît de la plus grande importance ».

Das Institut de France verlieh ihm einen Preis, « weil er den alkalischen Charakter des Morphins erkannt und damit den Weg zu bedeutenden Entdeckungen auf medizinischem Gebiete eröffnet habe ».

SERTÜRNER verdiente diese Anerkennung im höchsten Masse. Denn die Isolierung des Morphins war der erste Schritt zur Auffindung der Pflanzenalkaloide, jener Körper, die jetzt in Chemie und Heilkunde eine so hervorragende Rolle spielen.

In den mehrfach angeführten Abhandlungen beschreibt er ausführlich die Gewinnung des Morphiums und erläutert seine chemischen Eigenschaften und seine Einwirkung auf den menschlichen Organismus, wie er sie an sich selbst beobachtete.

Das Präparat fand bald Eingang in die Praxis und die am Krankenbette gesammelten Erfahrungen sprachen so sehr zu seinen Gunsten, dass es seitdem einer der wichtigsten Bestandteile unseres Arzneischatzes geblieben ist. Selbst in den Zeiten grösster Skepsis gegenüber der medikamentösen Therapie ist sein Wert nie verkannt worden.

Leider hat aber das Morphin neben seinen unschätzbaren Eigenschaften unangenehme *Nebenwirkungen*. Es veranlasst regelmässig Obstipation, die auch durch die Einspritzung unter die Haut nicht verhindert wird, da der grösste Teil des so eingeführten Morphins in kurzer Zeit wieder auf der Magenschleimhaut zur Ausscheidung kommt; und ferner zwingt die Gefahr des Morphinismus den Arzt zur äussersten Vorsicht und Sparsamkeit bei seiner Verwendung in chronischen Fällen.

Man hat daher schon lange nach Ersatzmitteln gesucht, denen bei im übrigen gleichem Verhalten die Nebenwirkungen fehlen. So ist aus dem Opium eine ganze Reihe von Alkaloiden isoliert worden, aber keins von ihnen hatte die gewünschten Eigenschaften. Ebensowenig ist es bisher gelungen, einen Abkömmling des Morphins zu erzielen, der ihm an Wirksamkeit gleich käme.

In neuerer Zeit hat E. VONGERICHTEN in Strassburg mehrere *Morphiumderivate* dargestellt. Er veranlasste das hiesige pharmakologische Institut zur Untersuchung dieser Präparate in physiologischer Hinsicht, und dadurch wurde die Veranlassung zur vorliegenden Arbeit gegeben.

Unter den von VONGERICHTEN gelieferten Präparaten beanspruchen das *Brommorphin* und das *Chlormorphin* besonderes Interesse, da einerseits Halogenderivate des Morphins in reinem Zustande noch nicht bekannt waren und es andererseits wichtig war festzustellen, ob und in welcher Weise die Ersetzung nur *eines* H Atoms im Molekül die Morphinwirkung beeinflusst.

Ausser diesen beiden Körpern wurde das *Codein,* das *Oxydimorphin,* das *Peronin* und das *Apomorphin* untersucht.

Von der Wirkung einer Anzahl von Körpern der pharmakologischen Gruppe des Morphins, unter anderen auch des Codeins und Oxydimorphins, gibt W. v. SCHROEDER nach eigenen und fremden Untersuchungen eine genaue Darstellung. Nur die Einwirkung auf die Atmung ist bisher nicht hinreichend untersucht worden; es werden nur Veränderungen der Atmungs*frequenz* angegeben, die aber keinen Rückschluss auf die Atmungs*grösse* gestatten.

Die genaue Bestimmung der letzteren halte ich aber für besonders wichtig, weil schon ganz geringe Veränderungen im Befinden des Tieres Vermehrung oder Verminderung der in die Lungen aufgenommenen Luftmenge bedingen und umgekehrt also Schwankungen der letzteren einen Rückschluss auf entsprechende Vorgänge im Tierkörper zulassen. Wird also nach Beibringung eines Präparates eine Herabsetzung der Atmung beobachtet, so ist die Wirkung desselben eine beruhigende, die Lebensthätigkeit verlangsamende, während sie im anderen Falle als erregend aufzufassen ist.

v. SCHROEDER nimmt in der erwähnten Arbeit mit WITKOWSKI und anderen Autoren *zwei Stadien* der Wirkung der dem Morphin nahestehenden Körper an und zwar ein *narkotisches* und ein *tetanisches,* die sich auch beim Morphin selbst leicht nachweisen lassen. Bei diesem ist das erste Stadium nach seinen Beobachtungen am Säugetier durch die « primäre Gehirnaffection » bedingt. « Es findet... eine Verlangsamung der Respiration statt, die bis zum völligen Stillstand der Atmung zunehmen... kann. Es verhält sich das Tier im narkotischen Zustande so, « als wenn ihm das Grosshirn abgetragen wäre » (Hitzig). Noch in völlig wachem Zustande tritt Lähmung oder Schwächung der schmerzempfindenden Centren ein, und der bald eintretende Schlaf, aus dem das Tier allmählich immer

schwerer, endlich gar nicht mehr durch Reize erweckbar ist, zeigt die völlige Ausbildung der Narkose an. Ist das Tier durch die Herabsetzung der Respiration nicht zu Grunde gegangen, so charakterisiert sich der Beginn des zweiten Stadiums durch Zunahme der Reflexerregbarkeit, die sich bis zu tetanischen Anfällen steigern kann ».

Die anderen Körper der Morphingruppe zeigen ähnliche Verhältnisse. Bei keinem von ihnen ist jedoch das erste Stadium so ausgeprägt wie beim Morphin, vielmehr fehlt es einigen fast ganz.

Dagegen ist das zweite bei allen nachweisbar und zwar tritt es meistens früher und energischer auf als beim Morphin.

v. SCHROEDER teilt danach diese Präparate in eine « Morphingruppe » mit ausgebildeterem narkotischen Stadium und eine « Codeingruppe », deren Wirkung durch die Erhöhung der Reflexerregbarkeit gekennzeichnet ist.

Im Folgenden gebe ich eine kurze Darstellung der Versuchsanordnung. Die Einzelheiten finden sich in der oben citierten Arbeit von WILMANNS.

Das Kaninchen wurde mit möglichster Schonung unter Vermeidung jeglichen Blutverlustes tracheotomiert und, durch wollene Unterlagen und Decken vor Abkühlung geschützt, in einem warmen Raume bequem gelagert. Wenn diese Manipulationen vorsichtig ausgeführt wurden, blieben die Tiere vollkommen ruhig; sogar beim Hautschnitt war bei der ausserordentlich geringen Empfindlichkeit der Kaninchen eine Schmerzäusserung durch Zucken gewöhnlich nicht wahrnehmbar.

Die Trachealkanüle wurde sodann mit der Experimentiergasuhr verbunden. Die Ablesung geschah in der Weise, dass die Menge der aus den Lungen des Tieres kommenden Luft für je eine halbe Minute aufgezeichnet wurde; je 5 der erhaltenen Zahlen wurden addiert und geben also die Atmungsgrösse für 2 $^1/_2$ Minute an.

Die zu untersuchenden Körper wurden entweder mittels einer feinen Spritze in eine Ohrvene oder mit Hülfe einer Kanüle in die freigelegte Vena jugularis injiciert.

Die Tötung der Tiere zum Zwecke der Section geschah immer durch Einatmung von Chloroform von der Trachealkanüle aus, da, ganz abgesehen von der Rohheit des Genickschlages u.s.w., die Veränderungen, welche dieser sowie alle anderen Tötungsarten in Form von Zerreissungen und Blutungen in den Lungen veranlassen, ziemlich bedeutend sind. Jedoch lassen sich auch bei der Chloroformierung meistens kleine

Veränderungen in der sehr zarten Kaninchenlunge nicht mit Sicherheit vermeiden.

Falls die Section unnötig erschien, wurde die Wunde antiseptisch behandelt und vernäht. Die Heilung erfolgte schnell und ohne Eiterung, da die Hautwunde schon nach kurzer Zeit verklebte und infolge dessen das Eindringen von Schmutz u. s. w. verhindert wurde.

Von im ganzen 60 Versuchen, die ich anstellte, sind 40 ganz einwandfrei und übereinstimmend ausgefallen; ich gebe davon hier nur die folgenden 15 wieder.

Salzaures Monobrommorphin.

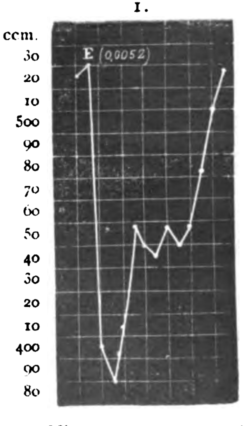
Ein mit $3H_2O$ krystallisierendes Salz von der Formel $C_{17}H_{18}BrNO_3 . HCl$, löslich bei Zimmertemperatur in 250 Teilen Wasser mit ganz schwach saurer Reaction. Ueber sein chemisches Verhalten gab VONGERICHTEN brieflich kurz folgendes an :

» Im Brommorphin substituiert das Brom gleichwie im Chlormorphin das Chlor ein Wasserstoffatom im tetrahydrierten Phenanthrenkern des Morphins und kann mit Silbernitrat nicht direkt nachgewiesen werden. Bei der Spaltung des Brommorphins resp. des sich von diesem ableitenden Brommethylmorphimethins findet sich das Brom am stickstoff*freien* Spaltungskörper, als Brommethyldioxyphenanthren : $C_{14}H_7Br \begin{matrix} OCH_3 \\ OH \end{matrix}$. Eine Oxydation zu Dibrompseudomorphin gelingt nicht. Die Oxydierbarkeit des Brommorphins ist überhaupt eine viel geringere wie die des Morphins. Beim Zusammenbringen des Brommorphins mit Iodsäure erfolgt die Iodabscheidung viel langsamer und in geringerem Masse; auch wird z. B. durch salpetrige Säure oder Ferricyankalium das Brommorphin nicht oxydiert. »

1. Versuch.

Kaninchen 1740 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

250	270
270	200
210	310
290	280
270	240
1290	1300



Einspritzung von 0,0052 gr. Brommorphin in 1,3 ccm. Wasser in die Vena jugularis.

200	210	200	220	170
200	180	190	210	270
190	190	180	220	240
140	170	220	250	220
260	200	220	220	200
990	950	1010	1120	1100

200	240	210	210	200	250	230
220	240	180	220	270	240	270
240	190	250	230	230	240	270
200	210	240	240	220	260	270
230	240	220	220	260	260	250
1090	1120	1100	1120	1180	1250	1290

Der Versuch wird abgebrochen. Das Tier zeigt nach Vernähung der Wunde nichts Auffallendes.

Die nebenstehende Kurve wurde erhalten, indem die Atmung auf 1 Minute berechnet und die Zahlen sodann graphisch zusammengestellt wurden.

2. *Versuch.*

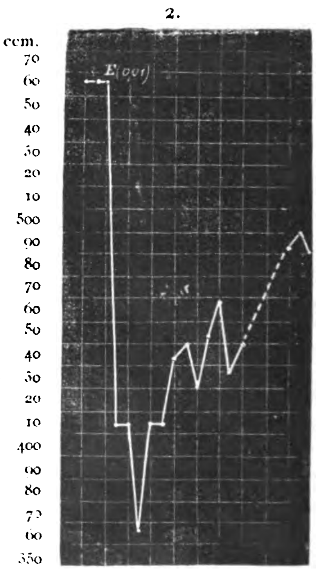
Kaninchen 1500 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

310	270
270	290
260	290
280	270
270	270
1390	1390

Einspritzung von 0,01 gr. Brommorphin in 2,5 ccm. Wasser. Das Tier bleibt ruhig; 2 1/2 Minute nach Beginn der Injection beträgt die Atmung:

180	200	160	230	210
200	200	200	210	220
220	220	200	210	190
210	210	170	190	190
200	180	160	170	300
1010	1010	890	1010	1010

210	220
240	210
210	200
210	240
210	230
1080	1100



Einspritzung von 0,01 gr. Brommorphin in die Vena jugularis.

200	210	240	200	210		230
230	220	210	180	230		240
210	220	220	230	230	10 Min.	250
210	200	240	240	220	Pause.	260
200	200	230	220	210		230
1050	1110	1140	1070	1100		1210

230	260
270	230
240	220
190	260
290	230
1220	1200

Die Wunde wird vernäht. Das Tier sitzt unbeweglich da, ist aber nicht betäubt. Es bleibt am Leben.

3. Versuch.

Kaninchen 1280 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

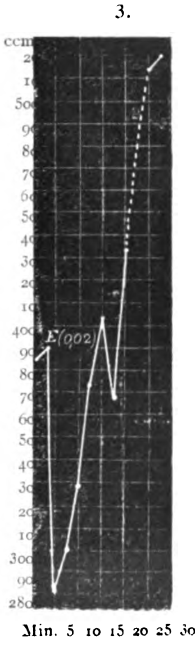
220	170
200	230
200	200
160	190
160	160
940	950

Injection von 0,02 gr. Brommorphin in 5 ccm. Wasser in die Vena jugularis. Dauer der Injection 2 Min. Das Tier bleibt ruhig.

80	110	140	200	190	170	230
170	140	180	180	190	170	180
150	160	150	170	170	180	230
150	140	170	180	220	220	240
150	200	180	200	240	180	200
700	750	820	930	1010	920	1080

	280	280
5 Min.	230	240
Pause.	240	200
	260	310
	280	270
	1290	1300

3.



Das Tier wird durch Chloroform getötet. Die Lungen sind blutreich und zeigen wenige, ganz kleine dunkelrote Flecke. Nebenstehend die Kurve des Versuches.

Ergebnisse : Das *Brommorphin* veranlasst in Gaben von 0,005 geringe, nicht sehr andauernde Herabsetzung der Atmung. Anfangs wirken auch Gaben von 0,01 herabsetzend, jedoch ist die Wirkung eine ziemlich geringe. In einem nicht mitgeteilten Versuche stieg die Respiration sogar ziemlich schnell wieder bis über die Norm an. Bei grösseren Gaben (0,02) tritt die Steigerung der Atmung noch mehr hervor.

Narkotische Wirkung war nicht deutlich nachweisbar.

Die Einfügung eines *Atoms Brom* in das Morphinmolekül setzt also dessen narkotische Wirkung herab.

Salzsaures Monochlormorphin.

Ein in 100 Teilen Wasser mit neutraler Reaktion lösliches Salz. In chemischer Hinsicht ist es dem Brommorphin vollkommen analog.

4. *Versuch.*

Kaninchen 2200 gr. schwer. Normale, ruhige Atmung.

330	350
340	330
340	350
330	260
330	340
1670	1630

Einspritzung von 0,5 ccm. einer 1 % igen Chlormorphinlösung in eine Ohrvene.

150	170	180	200	210	150
150	180	180	180	200	170
130	170	170	170	150	170
230	160	190	190	200	170
180	180	170	180	220	180
840	860	890	920	980	840

180	250	170	190	220
170	180	150	170	180
170	190	200	160	180
170	190	200	190	180
200	190	180	180	220
890	1000	900	890	980

Einspritzung von 0,5 ccm. derselben Lösung.

180	150	170	210	210
180	150	160	170	170
170	170	160	170	190
160	170	170	190	180
140	170	190	180	190
830	810	850	920	940
160	150	210	180	210
150	180	180	180	180
170 (1)	180	180	200	190
260	200	220	190	190
210	200	210	170	170
950	910	1000	920	940

4.

ccm.

E (0,005) E (0,005)

Min. 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55

Der Versuch wird abgebrochen, die Wunde vernäht. Das Tier ist sehr matt, bewegt sich wenig und frisst nicht.

5. *Versuch.*

Kaninchen 1700 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

270	260
280	280
290	300
260	280
280	280
1380	1400

(1) Das Tier macht einige zuckende Bewegungen.



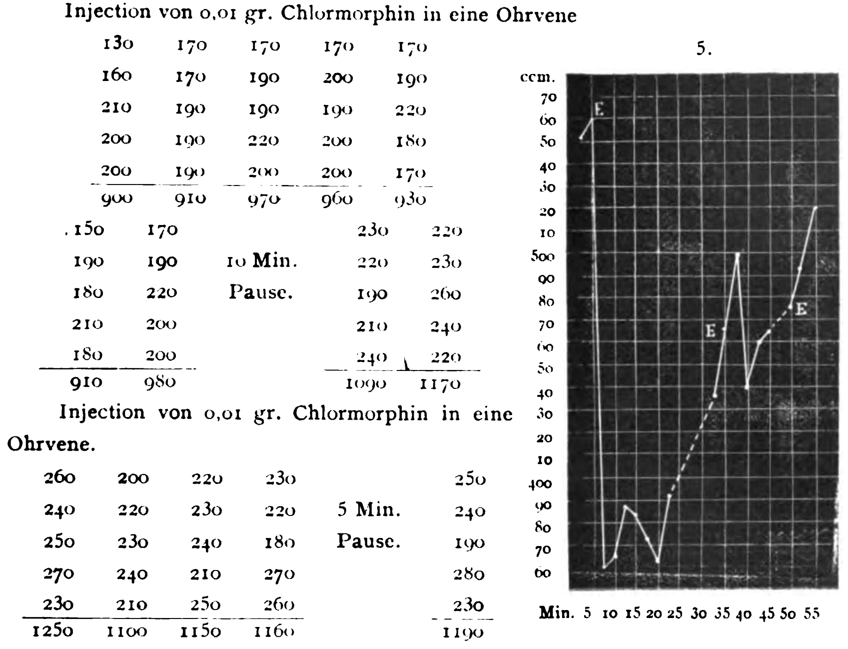
Injection von 0,01 gr. Chlormorphin in eine Ohrvene

130	170	170	170	170
160	170	190	200	190
210	190	190	190	220
200	190	220	200	180
200	190	200	200	170
900	910	970	960	930

150	170		230	220
190	190	10 Min.	220	230
180	220	Pause.	190	260
210	200		210	240
180	200		240	220
910	980		1090	1170

Injection von 0,01 gr. Chlormorphin in eine Ohrvene.

260	200	220	230		250
240	220	230	220	5 Min.	240
250	230	240	180	Pause.	190
270	240	210	270		280
230	210	250	260		230
1250	1100	1150	1160		1190



Injection von 0,01 gr Chlormorphin in eine Ohrvene.

220	250
250	280
300	240
230	265
230	265
1230	1300

Das losgebundene Tier sitzt ruhig da mit auf dem Boden liegendem Kopf; es reagiert nur schwach auf Anstossen und richtet sich, auf die Seite gelegt, nicht auf.

Es wird durch Chloroforminhalation getötet. Die Section ergibt nichts Abnormes; einige ganz kleine dunkelrote Flecke in den Lungen sind wohl durch das Chloroform veranlasst.

Um festzustellen, inwieweit sich die Wirkung des Chlormorphins von der des Morphins unterscheide, wurde der Versuch in genau derselben Weise an einem gleich schweren Kaninchen von demselben Wurfe mit *Morphinsulfat* wiederholt. Ich beschränke mich darauf, die Kurve S. 334 wiederzugeben :

6. Versuch.

MORPHINSULFAT.

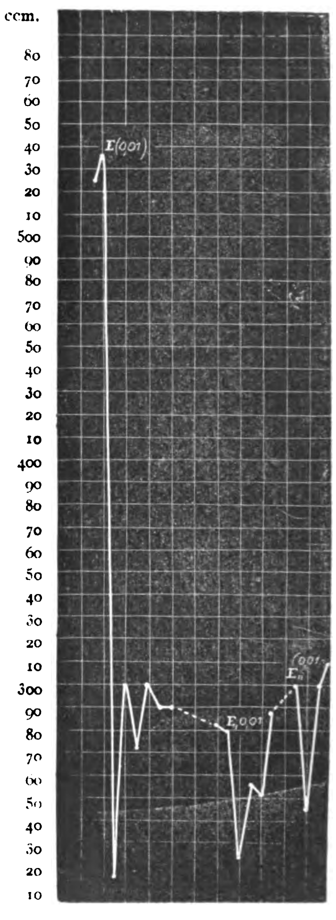
Ergebnisse : Das *Chlormorphin* verringerte in allen Versuchen die Atmungsgrösse, am stärksten und andauerndsten bei Gaben von 0,005 gr., die Herabsetzung durch Dosen von 0,01 war nicht ganz so tief, und es

schloss sich an den Abfall ein ziemlich schneller Anstieg an, jedoch ohne dass während der Versuchsdauer die Norm wieder erreicht wurde.

Die allerdings beim Kaninchen schwer zu beurteilende narkotische Wirkung war deutlich vorhanden, schien aber nicht so stark zu sein wie die des Morphins. Auffallend war ihr Fehlen nach einer Gabe von 0,06 gr.

Schwer zu erklären ist der Unterschied zwischen der Wirkung der Chlormorphins und der des Brommorphins. Ob der Grund dafür allein in der schwereren Löslichkeit des letzteren zu suchen ist, lasse ich dahingestellt. Man hätte wohl erwarten müssen, dass das Brommorphin die stärkere Wirkung gezeigt hätte, da ja manche Bromverbindingen mit Erfolg als Beruhigungsmittel Anwendung finden.

6.



Codeinphosphat.

Das Alkaloid Codein wurde 1832 von Robiquet entdeckt und später von Gerhardt als Oxymethylmorphin erkannt.

Officinell ist das phosphorsaure Codein; es bildet feine weisse bitterschmeckende Nadeln, die sich leicht in Wasser mit schwach saurer Reaktion lösen. Binz gibt über seine Wirkung folgendes an.

« Codein soll specifisch den Sympathicus der Bauchorgane beruhigen, ohne dabei die Thätigkeiten des Darmes zu stören... Ferner eigne es sich bei quälendem Husten der Phtisiker und bei sonstiger Bronchitis, wenn die Absonderung nicht zu gross ist; ferner bei Schlaflosigkeit, wenn die Ursache nicht heftige Schmerzen sind. Dabei ist es frei von unangenehmen Nebenwirkungen. »

Nach v. Schroeder, der zu seinen Versuchen das Codein selbst verwendete, blieben bei Kaninchen Gaben bis zu 0,01 wirkungslos; solche von 0,015 — 0,02 veranlassten ziemlich deutliche Narkose mit Verminderung der Atemzüge. Durch weitere Injectionen wurde ebenso wie durch einmalige Gaben von 0,03 — 0,04 keine Vertiefung der Narkose sondern

im Gegenteil Zunahme der Reflexerregbarkeit veranlasst; gleichzeitig wurde die Atmung frequenter.

Zu den folgenden Versuchen wurde eine 1 % ige Lösung des Codeinphosphats verwendet.

7. Versuch.

Kaninchen 1500 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

310	300
350	380
370	370
310	320
380	360
1720	1730

Einspritzung von 0,3 ccm. einer 1 %igen Lösung von Codeinphosphat. Nachspülung mit physiologischer NaCl = Lösung. Das Tier bleibt ruhig.

380	340
340	360
320	310
340	370
340	350
1720	1730

Einspritzung von 1 ccm. derselben Lösung in die Vena jugularis. Tier ruhig.

300	260	270	230	280	230	240	300
270	270	240	230	250	220	260	270
250	260	240	280	230	220	280	270
280	240	280	240	240	250	270	350
280	270	240	250	290	200	260	240
1380	1300	1270	1230	1290	1120	1310	1430

280		370	340	340	420	350
270	5 Min.	310	340	320	320	360
360	Pause.	340	350	360	350	350
290		360	370	350	340	380
310		350	360	270	310	300
1510		1730	1760	1640	1740	1740

Das Tier wird durch Chloroform getötet. Die Lungen sind etwas hyperämisch.

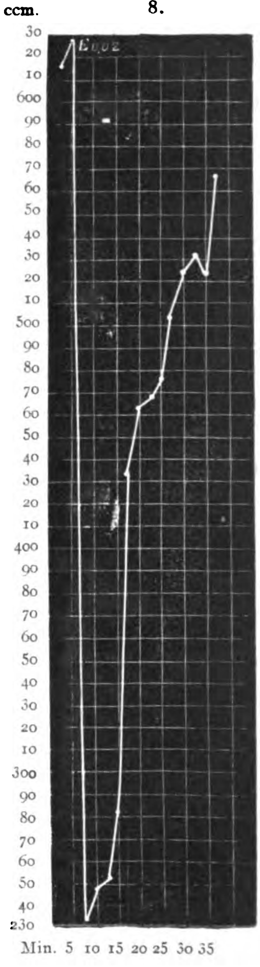
8. Versuch.

Kaninchen 1350 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

320	360
280	330
320	330
330	310
290	300
1540	1570

Einspritzung von 2 ccm. 1 °/o iger Codeinphosphatlösung in die Vena jugularis.

140	120	120	160	210
110	130	120	120	210
110	120	130	120	190
100	140	130	150	230
120	110	130	160	240
580	620	630	710	1080
240	220	260	290	240
210	210	260	230	250
250	240	220	250	270
250	260	190	240	260
210	240	260	250	290
1160	1170	1190	1260	1310
	280	260	310	
	270	280	260	
	260	250	260	
	270	260	290	
	250	260	300	
	1330	1310	1420	



Der Versuch wird abgebrochen. Das Tier sitzt still da und reagiert nur träge auf Reize.

Es wird todt chloroformiert. Die Lungen sind ziemlich blutreich.

In einigen anderen Versuchen wurden grössere Gaben (0,03) injiciert. Der Verlauf der Kurve ist dann ein ganz ähnlicher wie im 8. Versuche, nur erfolgt der Anstieg noch etwas schneller. Gleichzeitig macht sich aber eine intensive *Steigerung der nervösen Erregbarkeit* bemerkbar: Die Tiere sind nach dem Losbinden sehr unruhig, rennen zeitweise umher und zucken bei Berührungen heftig zusammen; die spontanen Bewegungen machen einen krampfartigen, übertriebenen Eindruck.

Ergebnisse: Durch Gaben von 0,01—0,03 *Codeinphosphat* wird die Atmung ziemlich stark herabgesetzt; sie steigt jedoch bald wieder bis annähernd zur Norm an. Geringere Gaben bleiben ohne Wirkung.

Ein schwach narkotisierender Einfluss war nur bei Dosen von 0,02 wahrnehmbar. Grössere Gaben wirkten im Gegenteil reizend auf das Centralnervensystem.

Oxydimorphin.

Die älteste Untersuchung über das Oxydimorphin findet sich in Hermann's Lehrbuch der experimentellen Toxicologie; danach soll es



« eine äusserst abgeschwächte Morphinwirkung » zeigen. Später wurde es noch mehrfach untersucht, jedoch bestehen zwischen den Angaben der einzelnen Autoren erhebliche Differenzen.

Die neueste Arbeit über diesen Körper ist die Dissertation von PUSCHMANN, der ich diese Bemerkungen entnehme.

Er benutzte zu seinen Versuchen eine Lösung von Oxydimorphin in *0,2 % iger Natronlauge* und behauptet, dass dieses Lösungsmittel « nicht einmal vorübergehend das Wohlbefinden der Tiere beeinträchtigt, geschweige denn ihre Existenz gefährdet. » Ausserdem hebt er hervor, dass Oxydimorphin in Lösung besonders bei Sauerstoffzutritt nicht lange haltbar sei, dass es bei intravenöser Injection « keine Gerinnungen und keine Gefässverletzungen » veranlasst und dass bei tötlichen Gaben der Tod durch Respirationslähmung eintritt.

In einem Vorversuche stellte ich fest, dass die 0,2 % ige Natronlauge, in der ich nach PUSCHMANN's Vorgang das Oxydimorphin zu lösen beabsichtigte, eine Atmungssteigerung veranlasste. Deswegen war es nicht möglich, die Oxydimorphinwirkung *rein* zur Anschauung zu bringen.

Ich stellte deswegen zum Vergleiche je zwei Versuche an, indem ich im ersten einem Tiere nur von der 0,2 % igen Natronlauge einspritzte und im zweiten Versuche bei einem anderen Tiere dieselbe Menge der 1 % igen Oxydimorphinlösung verwendete. Dadurch liess sich dann wenigstens ungefähr feststellen, welche Erscheinungen durch das Lösungsmittel und welche durch das Oxydimorphin veranlasst wurden.

Das von mir benutzte Oxydimorphin verdanke ich der Liebenswürdigkeit E. VONGERICHTEN's, der das Präparat in grösserer Menge für das hiesige pharmakologische Institut darstellte.

Die folgenden beiden Kurven (9. und 10. Kurve, S. 338) veranschaulichen 2 enstprechende Versuche. Im neunten wurde 1 ccm. 0,2 % iger Natronlauge, im zehnten 0,01 gr. Oxydimorphin in derselben Quantität Natronlauge gelöst eingespritzt.

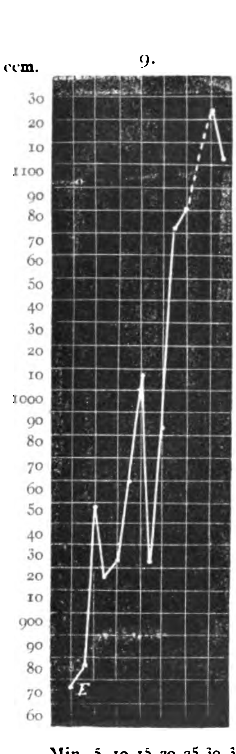
9. Versuch. *10. Versuch.*

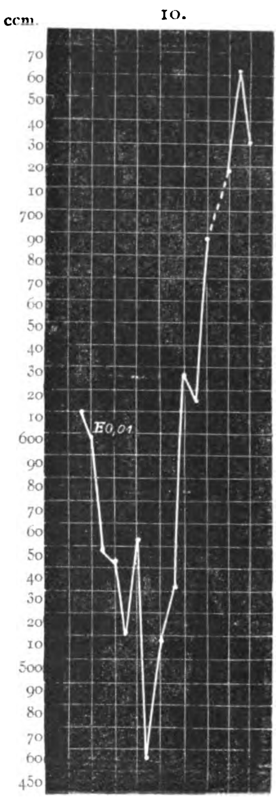
Beide Tiere blieben am Leben, jedoch zeigte dasjenige, welches 0,01 Oxydimorphin bekommen hatte, noch während mehrerer Tage Krankheitssymptome, Unlust zum Fressen, beschleunigte Atmung u. s. w.

Grössere Mengen der Natronlauge verursachten eine noch viel stärkere Zunahme der Atmung, z. B. stieg sie nach Einspritzung von 3 ccm. von rund 500 ccm. auf durchschnittlich 900 ccm. in der Minute; bei nochmaliger Injection von 3 ccm. blieb sie annähernd auf derselben Höhe.

Nach Beibringung von 3 ccm. der 1 % igen Oxydimorphinlösung ändert sich die

Respirationsgrösse nur unbedeutend; wurde jedoch dieselbe Oxidimorphingabe noch einmal injiciert, so stieg die Atmung rapide an, in einem Versuche von 900 ccm. auf





1650 in der Minute. 0,08—0,09 gr. Oxydimorphin führten den sofortigen Tod des Versuchstieres durch Respirationslähmung herbei.

Anatomische Veränderungen, die die Atmungssteigerung und den Exitus hätten erklären können, waren bei keinem dieser Versuche gefunden worden.

Dagegen ergab die Section bei einem Kaninchen, welches 24 Stunden nach Einspritzung von 0,04 Oxydimorphin tot aufgefunden wurde, folgenden Befund:

Das Herz war prall mit Cruor gefüllt; die rechte Lunge war tiefdunkelrot, stellenweise fast schwarz verfärbt; bei Druck entleerte sich auf dem Querschnitt schaumige Flüssigkeit in ziemlich grosser Menge. Die linke Lunge verhielt sich ähnlich, nur war die Verfärbung weniger intensiv.

Um mich von der Richtigkeit der Angabe PUSCHMANN's zu überzeugen, dass diesen Erscheinungen keine Ausfällung des Oxydimorphins zu Grunde liege, tötete ich ein Kaninchen durch Einspritzung von 8,5 ccm. der 1 % igen Lösung in die Vena jugularis. Das Tier starb, ohne dass Krämpfe oder sonstige auffallende Veränderungen eintraten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der leicht hyperämischen Lunge gelang es mir nicht, irgend eine Spur von Ausfällung oder Thrombenbildung nachzuweisen; ebenso fand ich Herz und Gehirn intakt.

Zur Erklärung der oben erwähnten Lungenveränderungen liesse sich vielleicht folgendes anführen :

Erfahrungsgemäss bleibt der rechte Ventrikel länger in Thätigkeit, wenn das Tier stirbt, als der linke; das in die Lungen geworfene Blut wird also nicht weitergeführt, und es tritt demgemäss Stauung und unter Umständen Gefässzerreissung im Lungengewebe ein. Mit dieser Annahme stimmt auch der Zustand des Herzens sehr wohl überein.

Ergebnisse : 1) 0,2 % *ige Natronlauge* veranlasst bei intravenöser Einspritzung Steigerung der Atmung. Deswegen kann ich der Behauptung PUSCHMANN's, dass die 0,2 % ige Natronlauge für das Bild der Oxydimorphinwirkung unwesentlich sei, nicht zustimmen.

2) *Oxydimorphin,* gelöst in 0,2 % iger Natronlauge, setzt in Gaben von 0,01 gr. die Atmung anfänglich herab, veranlasst dann aber erheblichen Anstieg über die normale Höhe; 0,03 gr. Oxydimorphin lassen die Atmungsgrösse im wesentlichen unverändert, während noch grössere Gaben starken Anstieg bewirken. 0,08 — 0,09 gr. töteten das Versuchstier. Die Herabsetzung der Atmung würde vermutlich stärker ausgeprägt sein, wenn der durch die Natronlauge ausgeübte Reiz vermieden werden könnte.

3) Narkotische Wirkung wurde nicht beobachtet.

PERONIN.

Das von MERCK in Darmstadt unter dem Namen Peronin in den Handel gebrachte Praeparat ist der salzsaure Aether des Benzylmorphins, d. h., das H Atom der Hydroxylgruppe des Morphins ist durch das Radikal des Benzylalkohols erzetzt : $C_{17} H_{18} NO_2. O. C_6 H_5 CH_2$.

Seine unter gelindem Erwärmen hergestellte wässerige Lösung reagiert neutral.

SCHROEDER hat es gegen den « Reizhusten » bei Phtise angewendet :

« Das Mittel wurde durchschnittlich 7 Tage lang in steigenden Dosen von (0,02 — 0,03 bis 0,04) gegeben. Der Hustenreiz wurde in 8 Fällen sofort ausreichend gemildert, in 2 Fällen erst nach den grösseren Dosen und bei 2 Kranken nicht beeinflusst.

Auf die Menge des Auswurfs und die mühelose Expectoration hatte das Praeparat in 6 Fällen keine Einwirkung, 5 mal stockte der Auswurf vorübergehend und bei einer Kranken trat während der ganzen Zeit der



Darreichung verminderte und erschwerte Expectoration ein. Störungen seitens des Magendarmkanals kamen im Allgemeinen nicht zur Beobachtung, nur trat bei 2 Kranken morgens Uebelkeit ein und Neigung zu Obstipation. Bei allen Kranken bewirkte das Medikament besseren, ruhigeren Schlaf. Zwei Kranke klagten nach den grösseren Dosen am nächsten Morgen über Kopfschmerzen und allgemeine Mattigkeit, Erscheinungen, die nach Morphin häufiger beobachtet werden ».

NOWAK verordnete das Peronin ausser bei Lungentuberkulose auch bei Bronchitis chronica, acuta und capillaris. Er kommt zu folgendem Ergebniss :

« Fast in allen Fällen wurde der Husten ohne Rücksicht auf die Art des Leidens nach Einnahme von Peronin seltener und weniger intensiv und deshalb ward auch der Schlaf besser; der Husten wurde jedoch trockener und die Expectoration etwas schwerer. Nebenerscheinungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeitsgefühl und Sopor, die so oft bei Morphiumanwendung vorkommen, wurden nie beobachtet; die Patienten klagten hingegen über eine Art von Brennen in der Gegend der Luftröhre und über copiösere Schweisse als vorher.... Wir konnten die Angabe von SCHROEDER, dass das Peronin manchmal Obstipation hervorruft, nicht bestätigen. »

NOWAK gab das Peronin zu 0,01, 3—6 mal täglich, in Pillen oder Lösung.

11. Versuch.

Kaninchen 1320 gr. schwer. Ruhige normale Atmung.

260	270
290	270
300	290
280	300
290	270
1420	1400

Einspritzung von 0,5 ccm. 1 % iger Peroninlösung in die Vena jugularis. Das Tier zuckt einige Male.

110	330	210	250	270	230	290	250	280
330	280	230	250	230	250	250	270	280
390	250	250	180	230	280	250	280	250
340	270	220	180	260	240	320	270	280
310	250	220	360	240	230	300	230	270
1480	1380	1130	1220	1230	1230	1410	1300	1360
210	250	260	260	260			240	230
290	260	240	280	230	5 Min.		220	230
290	240	260	230	220	Pause.		210	250
260	250	260	220	240			230	250
240	280	200	240	260			250	[illegible]
1290	1280	1220	1230	1210			1150	[illegible]

11.

ccm. 90 80 70 60 50 40 30 20 10 500 90 80 70 60 450

E (0,005)

Min. 5 10 15 20 25 30 35 40 45

Die Wunde wird vernäht. Das Tier zeigt nichts Abnormes und bleibt am Leben.



12. Versuch.

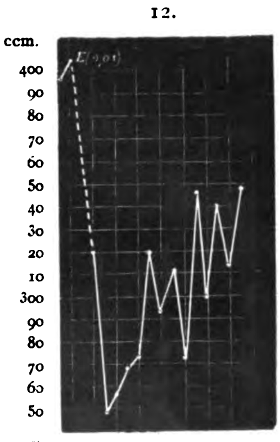
Kaninchen 1400 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

200	200
210	200
210	190
190	150
180	270
990	1010

Injection von 1 ccm. der 1 % igen Peroninlösung in die Vena jugularis. Dauer derselben 3 1/2 Minute. 5 Minuten nach ihrem Beginn beträgt die Atmung :

160	140	150	120	120	150	160	180	150
160	90	130	140	130	190	160	180	150
170	90	110	140	130	130	80	150	140
160	160	140	140	140	150	160	140	150
150	140	110	130	160	180	170	130	90
800	620	640	670	680	800	730	780	680

220	130	140	150	170
170	140	140	130	160
170	150	210	150	180
160	170	180	140	180
140	160	180	210	180
860	750	850	780	870



Während des Versuches mehrfach hörbare Peristaltik, Entleerung von wenig Kot.

Das Tier erscheint nach Vernähung der Wunde normal.

13. Versuch.

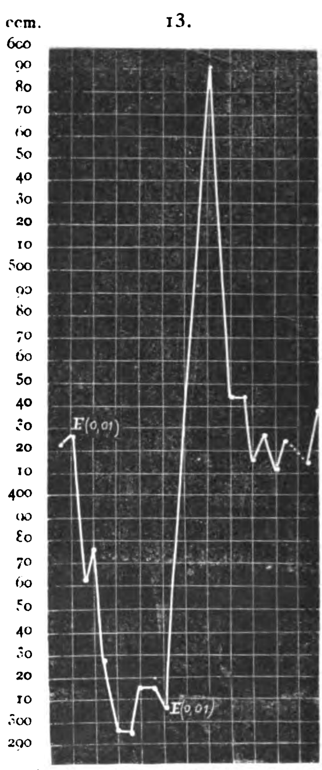
Kaninchen 1400 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.

200	220
220	200
200	180
220	250
220	220
1060	1070

Injection von 1 ccm. 1 % iger Peroninlösung in die Vena jugularis. Das Tier zuckt einmal leicht.

80	220	180	170
180	190	160	150
220	170	120	140
210	180	190	130
220	180	170	150
910	940	820	740

150	150	150	130
160	170	150	120
150	160	180	190
140	160	160	170
140	150	150	160
740	790	790	770



Injection von 1 ccm. 1 %iger Peroninlösung. Das Tier bekommt einen heftigen Krampf; besonders fällt lautes Zähneknirschen auf. Nach 2 1/2 Minuten hören die Zuckungen auf, nach weiteren 2 1/2 Minuten beträgt die Atmung.

300	280	240	240	220	220	200	220
350	260	220	240	220	210	140	200
310	230	250	220	190	200	240	220
260	260	220	200	190	220	220	230
260	260	180	210	220	220	230	190
1480	1290	1110	1110	1040	1070	1030	1060

	200	210
5 Min.	190	210
Pause.	220	210
	220	240
	210	230
	1040	1100

Das Tier zeigt nichts Abnormes. Nach Tötung durch Chloroform wird die Section vorgenommen: die ziemlich blutreiche Lunge zeigt einige punctförmige Blutaustritte; Gehirn u. s. w., intakt.

Das Auftreten von Krämpfen, bez. Zuckungen, wurde jedesmal bei schneller Injection beobachtet, ebenso wenn bei kleinen Tieren (1300—1400 gr.) die Dosis 0,02 erreicht wurde. Die Atmung wurde durch die damit verbundene Muskelthätigkeit naturgemäss in die Höhe getrieben, sank aber dann schnell wieder bis zur Norm oder bis unter sie hinab.

Ergebnisse : Das *Peronin* bewirkt in Gaben von 0,005—0,01 bei langsamer Injection Herabsetzung der Atmung; dieselbe ist nicht sehr stark, aber ziemlich andauernd. In einem nicht mitgeteilten Versuche, in dem einem etwas grösseren Kaninchen (1750 gr.) innerhalb 35 Minuten allmählich 0,025 gr. beigebracht wurden, war sie bedeutender.

Bei Einführung grösserer Gaben (0,02 bei kleinen Tieren) machte sich eine intensive Reizung des Centralnervensystems bemerkbar, daher Respirationssteigerung.

Narkotische Wirkung wurde einige Male andeutungsweise beobachtet.

Apomorphinhydrochlorat.

Grauweisses trockenes krystallinisches Pulver, in Wasser mit neutraler Reaktion leicht löslich.

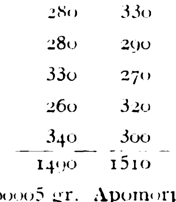
Die Anwendung des Apomorphins darf ich als bekannt voraussetzen; ich erinnere nur an seine Einwirkung auf die Bronchialschleimhaut als « verflüssigendes Expectorans », von der mit gutem Erfolge Gebrauch gemacht wird.

Im ersten Versuche mit Apomorphin brachte ich bei einem Kaninchen von 1500 gr. eine Gabe von 5 mgr. zur Anwendung; diese verursachte so heftige und andauernde krampfartige Bewegungen, dass der Versuch abgebrochen werden musste. Nach dem Losbinden waren keine Zuckungen mehr wahrnehmbar, dagegen lief das Tier unruhig umher und seine Bewegungen erschienen ataktisch. Infolge der Unruhe stieg seine Atmung natürlich sehr stark an.

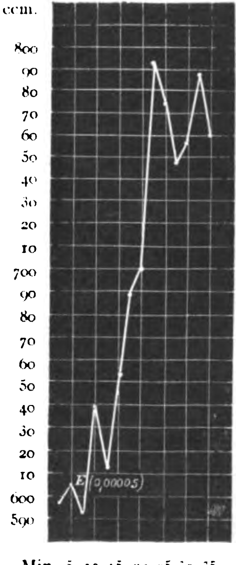
Weiter injicierte ich verschiedenen Kaninchen kleinere Dosen, von 0,001 allmählich bis zu 0,0001 herabgehend; gleichwohl traten noch Reizerscheinungen auf, die aber im letzteren Falle nur noch etwa 15 Minuten anhielten. Sie blieben erst aus, als ich die Gabe auf 0,05 mgr. verringerte. Die folgenden Versuche veranschaulichen die Wirkung der genannten minimalen Quantität.

14. Versuch.

Kaninchen 1400 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.



280	330
280	290
330	270
260	320
340	300
1490	1510



Injection von 0,00005 gr. Apomorphin in die Vena jugularis. Nachspülung mit physiol. NaCl-Lösung. Das Tier bleibt ruhig.

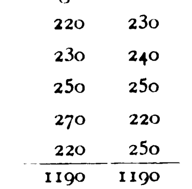
270	335	320	335	320	320	380	410	400	390
310	335	300	335	390	350	470	440	390	340
300	320	320	300	320	360	340	440	360	360
250	260	330	360	340	340	440	340	400	440
350	350	260	300	350	380	350	310	320	360
1480	1600	1530	1630	1720	1750	1980	1940	1870	1890

420	370
350	350
410	390
410	360
380	430
1970	1900

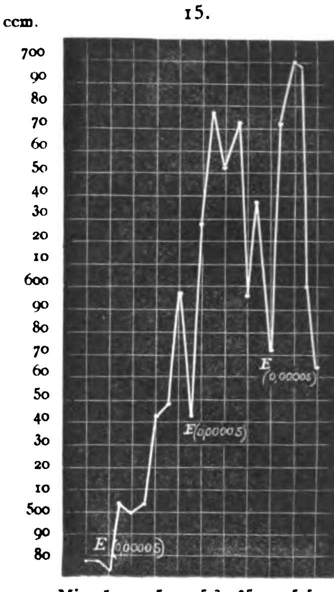
Der Versuch wird abgebrochen. Das Tier zeigt nichts Abnormes.

15. Versuch.

Kaninchen 1220 gr. schwer. Ruhige, normale Atmung.



220	230
230	240
250	250
270	220
220	250
1190	1190



Injection von 0,00005 Apomorphin in die Vena jugularis. Nachspülung mit physiol. NaCl-Lösung. Das Tier bleibt ruhig.

220	260	280	220	280
230	260	170	230	300
270	240	300	290	250
230	250	260	280	300
230	250	240	240	230
1180	1260	1250	1260	1360

250	320	270
300	270	260
300	290	270
230	310	270
290	300	290
1370	1490	1360

Injection von 0,00005 gr. ebenso.

280	300	330	340	280	330	290
320	370	320	310	300	300	260
300	360	370	380	280	290	310
330	320	310	330	340	330	280
340	340	300	320	290	340	290
1570	1690	1630	1680	1490	1590	1430

Injection von 0,00005 gr. ebenso.

300	340	390	250
340	360	280	340
370	380	270	280
310	310	320	270
360	360	240	270
1680	1750	1500	1410

Das Tier ist ganz munter.

Um eine direkte Einwirkung der Apomorphinlösung auf die Lungen auszuschliessen, wurden zur Kontrolle Versuche mit ***subkutaner*** Injection vorgenommen. Sie hatten dasselbe Ergebniss wie die vorigen, nur trat natürlich die Wirkung langsamer ein und es konnten etwas grössere Gaben verwendet werden.

Ergebnisse : Apomorphin wirkt auch in kleinsten Gaben (0,05 mgr.) stark erhöhend auf die Atmungsgrösse.

Es erübrigt noch, einige Worte über das *Verhältnis der untersuchten Körper zum Morphin* zu sagen :

Keiner von ihnen zeigt dieselben Eigenschaften wie das Morphin. Am nächsten steht ihm das Chlormorphin, welches in kleinen Gaben die Atmung in beinahe gleicher Weise beeinflusst und eine deutliche narkotische Wirkung hat, während auch bei grösseren Dosen Steigerung der Respiration und Andeutungen des « tetanischen Stadiums » nicht beobachtet wurden. Aus diesen Gründen würde eine weitere Untersuchung des Chlormorphins besonders auch in therapeutischer Hinsicht wohl von Interesse sein.

An das Chlormorphin schliesst sich das Brommorphin an, welches auf der Grenze zwischen der « Morphingruppe » und der « Codeingruppe » v. SCHROEDER's zu stehen scheint.

Dann folgen mit zunehmender irritierender Wirkung das Codein, das Oxydimorphin, das Peronin und endlich das Apomorphin. Das letztere ist durch vollkommenes Fehlen des ersten Stadiums der Morphinwirkung charakterisiert und gehört zu den Körpern, die sich, wie VON SCHROEDER z. B. vom Thebain sagt, « unmittelbar an die Gruppe des Strychnins anschliessen. »

Selbstverständlich ist es nicht möglich, die Ergebnisse dieser Tierversuche ohne weiteres auf den Menschen anzuwenden. Da jedoch die Wirkung des Morphins auf Kaninchen derjenigen auf den Menschen ähnlich ist, so wird sich dieser wahrscheinlich auch gegen die Abkömmlinge des Morphins ähnlich verhalten.

Auch an dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh. Med. Rath BINZ, auf dessen Anregung und unter dessen Leitung diese Arbeit angefertigt wurde, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Bonn, 2. Februar 1898.



Remarques à propos du travail de A. Ver Eecke : « Influence de la sécrétion interne du corps thyroïde sur les échanges organiques »[1]

PAR

E. GLEY.

Il fallait, pour étudier chez les animaux thyroïdectomisés les échanges nutritifs, entre autres qualités, une très grande patience. Tous les physiologistes qui ont quelque pratique de ces animaux connaissent en effet les troubles digestifs profonds que l'on voit si souvent se produire chez eux. L'anorexie et, d'autres fois, la dysphagie ou bien encore, chez le chien, les vomissements sont tels que non seulement la difficulté de maintenir la ration alimentaire est extrême, mais même que toute alimentation est dans bien des cas à peu près impossible; d'où il suit que l'inanition pourra masquer les véritables conséquences de la suppression de la glande. De plus, les excrétions des lapins et surtout des chiens thyroïdectomisés sont souvent très irrégulières. D'autre part, l'hyperthermie qui accompagne les accidents convulsifs ne peut-elle pas par elle-même fausser quelques-uns des résultats et *vice versa* l'hypothermie qui est presque constante dans l'intervalle des accès tétaniques ou dans les troubles chroniques? Pour tous ces motifs j'avoue que j'avais reculé, il y a plusieurs années, devant la longue et laborieuse tâche qu'a entreprise courageusement M. Ver Eecke et qu'il a su mener à bien. Le soin et la rigueur avec lesquels ses recherches ont été conduites et l'importance des résultats obtenus font certainement de son travail une des plus intéressantes contributions qui aient été apportées à la physiologie de la glande thyroïde dans ces dernières années.

Ceci dit, et à cause même de la valeur de cette étude, je me permettrai d'y relever quelques inexactitudes et d'en discuter un point.

Les inexactitudes sont d'ordre historique. Il ne me semble pas juste

---

(1) Voy. ces *Archives*, IV, fasc. 1 et 2, p. 81.

d'affirmer *(loc. cit.*, p. 83) que l'organothérapie est née des expériences de SCHIFF sur la transplantation de glandes thyroïdes dans la cavité abdominale. Les résultats de ces expériences, intéressants au point de vue physiologique, n'étaient pas assez démonstratifs pour que toute une thérapeutique pût en sortir; et d'ailleurs SCHIFF n'en eut aucunement l'idée. Cela est si vrai qu'il s'écoula six années entre la publication du travail de SCHIFF et les tentatives de greffe thyroïdienne sur l'homme. Du reste, comme A. VER ECKE le fait observer lui-même, ces opérations de greffe ou bien échouèrent ou bien ne produisirent qu'une amélioration passagère(1). Les seules greffes, vraiment réussies, en nombre suffisant, sont celles de A. VON EISELSBERG sur le chat (1892) et celles de H. CRISTIANI sur le rat. Mais ces dernières en particulier datent de 1894 et 1895 et par conséquent ne peuvent avoir inspiré les essais pratiqués sur l'homme en 1890. Depuis cette année 1890 les chirurgiens n'ont guère eu recours à la greffe(2) pour essayer de guérir le myxoedème, et cela pour la bonne raison qu'à partir de 1891 les expériences de VASSALE et les miennes(3) sur l'effet des injections d'extrait thyroïdien chez les animaux thyroïdectomisés et les premières observations de guérison du myxoedème au moyen de ces injections, publiées par des médecins anglais (la première est due à G. R. MURRAY, *Brit. med. Journ.*, 10 octobre 1891), se répandirent très vite. — Ce sont des recherches tout autres, celles bien connues de BROWN-SÉQUARD sur l'action thérapeutique de l'extrait testiculaire et de l'extrait d'ovaire, qui ont donné naissance à l'organothérapie. Dès 1889 et surtout dans les deux ou trois années suivantes l'illustre physiologiste exprima nettement cette idée

(1) Voir E. GLEY, *Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde. (Arch. de Physiol.*, 5e série, IV, p. 311, 1892.)

(2) J'ai relevé cependant, depuis cette époque, trois observations de greffe, l'une de THOMAS HARRIS et G. A. WRIGHT *(The Lancet*, 9 avril 1892), l'autre de J. MACPHERSON *(Edinburgh med. Journ.*, mai 1892) et la troisième de J. L. GIBSON *(British med. Journ.*, 14 janvier 1893); dans un de ces cas aussi, l'amélioration obtenue n'a été que passagère, et, dans les autres, les malades n'ont pas été suivis.

(3) A. VER ECKE cite à tort (p. 83) PISENTI comme ayant pratiqué aussi des injections d'extrait thyroïdien chez les animaux thyroïdectomisés. J'ai déjà eu l'occasion de dire *(Arch. de Physiol.*, 5e série, VI, p. 484, 1894) que PISENTI et VIOLA *(Atti e Rendiconti dell' Academia medico-chirurg. di Perugia*, 2 mars 1890) ont très explicitement proposé — et c'est là leur mérite — de faire des injections de suc thyroïdien pour voir si par ce moyen on ne réussirait pas à atténuer les phénomènes de la cachexie strumiprive; mais ils n'ont publié aucune expérience; pour ma part je n'ai eu connaissance de l'idée du professeur PISENTI que par une obligeante communication de ce dernier et il est manifeste que, de son côté, VASSALE a travaillé sans la connaître davantage.

générale de l'emploi thérapeutique des extraits d'organes(1), en cas de suppression de ces mêmes organes. Sans doute, les résultats du traitement des troubles morbides dus à la suppression ou à l'altération de la glande thyroïde par les extraits de cette glande, contribuèrent puissamment à l'origine et au développement de cette « thérapeutique nouvelle », d'autant plus qu'on avait accueilli d'abord presque partout les observations de Brown-Séquard avec un scepticisme marqué. A la vérité, on a voulu quelquefois distinguer entre l'organothérapie en général et la *Substitutionstherapie,* dont le type serait justement le traitement du myxoedème. Mais cette *Substitutionstherapie* n'est en définitive qu'un cas particulier de l'organothérapie.

La question sur laquelle je désirerais maintenant faire quelques réserves concerne l'importance respective de la glande thyroïde et des glandules parathyroïdes. L'auteur de l'excellent travail dont il s'agit pense que, chez le lapin, « l'importance du tissu glandulaire thyroïdien est capitale... Nous ne reconnaissons aux glandules parathyroïdes qu'un rôle de compensation très relatif et temporaire... Nous sommes donc d'accord avec Hofmeister, qui de ses expériences sur de jeunes lapins conclut que les glandules ne peuvent pas compenser totalement les fonctions perdues par l'extirpation de la glande » *(loc. cit.,* p. 103). Je voudrais seulement faire remarquer que les expériences sur le lapin ne sauraient trancher la question. Comme, chez cet animal, les glandules internes sont incluses dans la glande thyroïde, en enlevant celle-ci, on enlève en même temps deux glandules sur les quatre qui existent(2); il se peut donc que, malgré le développement que subissent alors, après cette opération, les glandules externes, seules restantes, celles-ci ne suffisent plus, au bout d'un temps variable, chez un certain nombre d'animaux au

(1) Voy. particulièrement Brown-Séquard et d'Arsonval. *Recherches sur les extraits liquides retirés de glandes et d'autres parties de l'organisme et sur leur emploi, en injections sous-cutanées, comme méthode thérapeutique. (Arch. de Physiol.,* 5e série, III. p. 491-506, 1 juillet 1891.)

(2) L'existence des glandules internes chez le lapin a d'abord été signalée par A. Nicolas *(Bibliographie anat.,* août 1896), puis par A. Kohn *(Arch. f. mikrosk. Anat.,* décembre 1896). C'est pour cela, depuis que l'on connait ces glandules, que les expériences de Hofmeister, invoquées par A. Ver Eecke (p. 103), ne sont plus aussi démonstratives qu'elles paraissaient l'être au point de vue du rôle propre de la glande thyroïde; il m'est d'ailleurs aussi arrivé *(Congrès intern. de médecine, Moscou,* 1897 et *Rev. générale des sciences,* 15 janvier 1898, p. 13) de leur accorder trop d'importance à ce point de vue.



moins, à remplir toute la fonction thyroïdienne. C'est sur un animal comme le chien qu'il conviendrait d'opérer; on enlèverait la glande après avoir soigneusement isolé toutes les glandules; j'ai déjà réussi à isoler sur cet animal les glandules externes (1); l'opération à pratiquer serait encore plus délicate, car l'isolement des glandules internes, toujours enchâssées dans le tissu thyroïdien, me paraît devoir être assez difficile, non impossible cependant. Tant que des expériences de ce genre n'auront pas été réalisées, et en nombre suffisant, sur des animaux adultes comme sur des jeunes, la question du rôle respectif de la glande et des glandules ne sera pas scientifiquement résolue.

Paris, 25 Février 1898.

(1) E. GLEY : *Recherches sur le rôle des glandules thyroïdes chez le chien (Arch. de Physiol.*, 5e série, V, p. 766, 1893). Dans ce travail sont rapportées des observations de chiens ayant vécu plusieurs mois, réduits à leurs seules glandules externes, sans présenter d'accidents d'aucune sorte.

ARBEIT AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTE DER KÖN. UNG. THIERAERZTLICHEN AKADEMIE IN BUDAPEST.

Ueber das Epichlorhydrin

VON

PROF. Dr MED. J. VON KÓSSA.

Es giebt nur wenig systematische, ausführliche pharmakologische Arbeiten über die Chlorhydrine. In der Literatur findet sich nur ein Aufsatz von A. ROMENSKY(1), der 1872, da man sich noch lebhafter mit der narkotischen Wirkung der chlorirten Kohlenwasserstoffe beschäftigte, im züricher physiologischen Laboratorium mit Trichlorhydrin und Dichlorhydrin Versuche an Fröschen, Kaninchen, Hunden und Menschen anstellte. Er sah bei innerer Verabreichung oder Inhalation des Trichlórhydrins eine allgemeine anaesthesirende und hypnotische Wirkung; eine ärztliche Anwendung dieses Mittels schloss er aber wegen seiner heftigen localen Reizwirkung und deshalb aus, weil es nach der Narkose mehrere Tage andauerndes Erbrechen verursachte. Beim Menschen erzeugten 1/2—1 gr. Trichlorhydrin nur ausnahmsweise Schlaf; nach Einnahme von 2 gr. schlief der Experimentator 2 Stunden lang, aber ebenfalls unter

(1) *Arch. f. d. ges. Physiologie*. Bd. X—XI, S. 65. — VIRCHOW-HIRSCH's Jahresb. VII, I, S. 366. — Nach Abschluss meines Manuscriptes kam mir das Septemberheft des *Journal of Physiology* (1897) in die Hände, in welchem MARSHALL und HEATH (Cambridge) Versuche mit Chlorhydrinen publiciren. Sie experimentirten jedoch nur mit Mono-, Di- und Trichlorhydrin, das Epichlorhydrin liessen sie ausser Acht. — Aus ihrer Mittheilung geht hervor, dass die erwähnten Chlorhydrine in ihrer Wirkung dem Epichlorhydrin analog sind.



Excitationssymptomen (Kopfschmerzen, Wärmegefühl im Gesicht etc.). Trotzdem nach diesen Versuchen die klinische Verwendung der Chlorhydrine als ausgeschlossen erschien, schien es vom toxikologischen Standpunkte doch interessant, die allgemeine Wirkung der Chlorhydrine, speciell des bisher noch unberücksichtigt gebliebenem Epichlorhydrins zu untersuchen, mit besonderer Rücksicht auf die Binz'sche Theorie, nach welcher bekanntlich die in die verschiedensten Kohlenwasserstoffe eintretenden Halogene diesen — in erster Reihe den Paraffinen — eine narkotische Wirkung verleihen.

Das Epichlorhydrin oder Chlorpropylenoxyd :

$$\begin{array}{l} CH_2 \diagdown \\ | \quad\quad > O \\ CH \diagup \\ | \\ CH_2Cl \end{array}$$

entsteht aus dem Glycerin durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid; es kann aber auch aus dem käuflichen Dichlorhydrin mittels Alkalien hergestellt werden. Es ist eine farblose, nach Chloroform riechende, in Wasser unlösliche, oelartige Flüssigkeit; Siedepunkt: 118—119° C; specif. Gewicht (bei 20° C) 1,180 (1).

Die allgemeine Wirkung des Epichlorhydrins charakterisirt sich durch eine mit hochgradiger Erregung beginnende Narkose. Das Excitationsstadium ist besonders bei Tauben ausgeprägt: sehr beschleunigte, arhythmische und dyspnoische Athmung, Zittern am ganzen Körper und gewöhnlich Cyanose mit allgemeinen Krämpfen, bevor die Narkose sich vollständig einstellt. Wenn auch diese Krämpfe bei Kaninchen und Katzen nicht in so charakteristischer Form auftreten, so spricht für deren asphyktischen Ursprung auch der Umstand, dass sie bei Fröschen überhaupt fehlten. Die Cyanose ist auch bei der Epichlorhydrinvergiftung der Katzen und Kaninchen gewöhnlich, ein nicht fehlendes Symptom. Das Herz schlug in allen Fällen noch nach dem Aufhören der Athembewegungen, und künstliche Athmung verlängerte das Leben des Thieres; die unmittelbare Todesursache ist also nicht primäre Herzlähmung, sondern Erstickung. An den beigefügten Curven ist die dem Excitationsstadium entsprechende Erhöhung des Blutdruckes und die Energie der Herzcontractionen gut ersichtlich. In diesem Stadium ist auch die Athmung beschleunigt und vertieft; hingegen sinkt im zweiten Stadium der Vergiftung sowohl der Blutdruck als auch die Energie der Herzcontractionen

(1) Meyer-Jacobsen : Lehrb. d. organ. Chemie, I, 617.



und der Athembewegungen; eine grössere, in Betracht kommende Veränderung in der Schlagzahl des Herzens erfolgt jedoch nicht, wie das

Blutdruck (Katze).



Versuch IV. (Vor der subcut. Injection des Epichlorhydrins.) 4 U. 55 M.



Versuch IV. 5 U. 10 M. (13 Minuten nach der subcutanen Injection.)

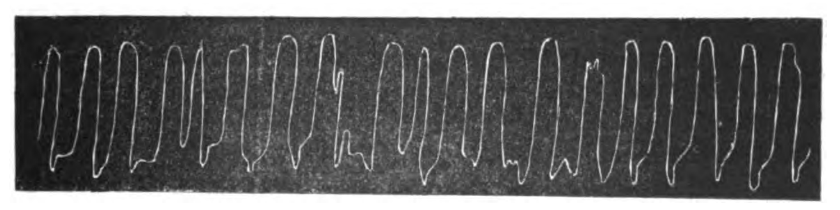


Versuch IV. 5 U. 30 M. (33 Minuten nach der Injection und 20 Minuten vor dem Tode.)

Respiration.



Versuch V. Taube. 10 U. 12 M.



Versuch V. Taube. 10 U. 28 M.



Versuch V. Taube. 10 U. 37 M.

die Versuche an Fröschen und Kaninchen übereinstimmend ergeben. Auffallend ist jedoch die Unregelmässigkeit der Athembewegungen, wie das aus deren graphischer Aufzeichnung ersichtlich ist.

1. Versuch.

Frosch. Vorm. 9 U. 5 M. Injection von 0.15 gr. unter die Haut des Rückens. — 9 U. 7 M.: aufgeblasen, springt bei Erschütterung des Tisches nicht weg; Exophthalmus; sperrt den Mund auf, etwas erschwerte Athmung; auf den Rücken gelegt, bleibt das Thier unbeweglich. — 9 U. 10 M.: Athmung 60 pro Minute, dyspnoisch. — 9 U. 15 M.: das Thier legt sich flach auf den Tisch, Bulbi zurückgezogen, Augenlider geschlossen; Zeichen der Betäubung. — 9 U. 18 M.: oberflächliche Athmung, 40 pro Minute. — 9 U. 22 M.: bewegt sich von selbst, sitzt aufrecht, Augen geöffnet. — 9 U. 25 M.: auf den Rücken gelegt, springt das Thier auf; Athmung 32. — 9 U. 30 M.: der aufgeblasene Zustand ganz verschwunden; das Thier sitzt aufrecht und sucht aus der Glocke zu entkommen. Trotzdem es scheinbar ganz gesund ist, stirbt das Thier um 2 Uhr Nachm.

2. Versuch.

Frosch. Vormittags um 7 Uhr 58 Minuten 0.15 gr. Epichlorhydrin in den Rückensack gespritzt; Athmung 56 pro Minute. — Um 8 U. sitzt das Thier unbeweglich an einer Stelle; Exophthalmus; es rührt sich nicht von der Stelle, wenn auf den Tisch geschlagen, oder sein Rücken berührt wird; Athmung 62. — Um 8 U. 5 M. verbleibt es nicht in der Rückenlage. Um 8 U. 10 M. auf den Rücken gelegt, dreht es sich erst nach einer Minute in die frühere Lage zurück. Um 8 U. 13 M. ist die Athmung oberflächlich. 40 pro Minute. Um 8 U. 17 M. in die Rückenlage gebracht, verbleibt es in derselben. — 8 U. 20 M. sind die Athmungsbewegungen nicht sichtbar. Um 8 U. 22 M. fängt das Thier an lebhafter zu werden und springt. — Um 8 U. 30 M. ist es in sitzender Stellung. Um 8 U. 40 M. scheint das Thier ganz gesund zu sein, aber um 11 U. 30 M. ist es wieder schlapp, liegt flach auf dem Tisch, und ist ganz unempfindlich. Nachmittags um 2 Uhr verendet es. — Nachmittags um 6 Uhr ziehen sich die Vorhöfe noch schwach zusammen.

3. Versuch.

Taube. Vormittags um 9 Uhr 10 Minuten wird ein mit 5 cc. Epichlorhydrin durch und durch getränktes Leinwandstück neben die Taube unter eine Glasglocke gebracht. Sie zwinkert allsogleich mit den Augen, und niest fortwährend. Um 9 U. 15 M. Anfang des Excitationsstadiums. — Um 9 U. 20 M. fortwährende, starke Aufregung; continuirliches, starkes, dyspnoisches, lautes Athmen, so dass der ganze Körper zittert. Um 9 U. 21 M. schlägt sie den Kopf noch rückwärts, fällt zusammen, und athmet mit geschlossenen Augen, bald darauf zeigt sich Opisthotonus. — Um 9 U. 23 M. wird sie aus der Glocke herausgenommen. — Um 9 U. 45 M. liegt sie noch immer auf der Seite, in betäubtem Zustand; fortwährend laute Inspiration; aus der Luftröhre und der Mundhöhle lässt sich Flüssigkeit in grosser Menge ausdrücken. Um 9 U. 53 M. verendet sie.

4. Versuch.

Taube. Am 25ten September Vormittags 9 Uhr wird 0.07 gr. Epichlorhydrin in den



rechten Brustmuskel injiciert. Am 26 September bekommt sie neuerdings 0.07 gr. Abends 8 Uhr verendet sie. Bei der Section zeigt sich an der Injectionsstelle ein geringes Oedem, starke Enteritis haemorrhagica, die Blutgefässe der Hirnhäute sind stark gefüllt. Das linke Herz in Systole.

5. Versuch.

Ein 680 gr. schweres Kaninchen. Athmung vor dem Versuch 80, Herzschlag 280. Vormittags um 10 U. 34 M. wird 1.16 gr. Epichlorhydrin subcutan injiciert; die Injection ist schmerzhaft, das Thier winselt und läuft hin und her. Um 10 U. 42 M. liegt es auf der Seite, seine Ohren sind stark injiciert, die Pupillen ad maximum verengert; Athmung 96. — Um 10 U. 47 M. gänzliche Betäubung, Diarrhöe; Athmung 148, Herz, 256. — Um 11 U. sind die Pupillen etwas weiter; starke Cyanosis; Athmung dyspnoisch; 60 pro Minute. Herz, 224. — Um 11 U 30 M. ist das Thier verendet. Während der Section (um 11 U. 54 M.) ziehen sich die Vorkammern noch zusammen; der linke Ventrikel ist in Systole; der rechte Vorhof ist schlaff, darin sehr viel dunkles, venöses Blut; die Lungen sind hyperämisch, an den Rändern emphysematisch.

19. Versuch.

Frosch. Vormittags um 9 Uhr 10 Minuten öffnete ich durch Entfernung des Brustbeins die Brusthöhle. Zahl der Herzschläge : 40.

9 U. 20 M.	Zahl	der	Herzschläge :	40
9 U. 30 M.	»	»	»	42
9 U. 40 M.	»	»	»	40

Um 9 Uhr 44 Minuten Vormittags wurde 0.15 gr. Epichlorhydrin unter die Haut des Schenkels injiciert.

Um	9 U. 45 M.	Zahl	der	Herzschläge :	40
»	9 U. 55 M.	»	»	»	36
»	10 U. 05 M.	»	»	»	34
»	10 U. 15 M.	»	»	»	34
»	10 U. 25 M.	»	»	»	34
»	10 U. 35 M.	»	»	»	36
»	10 U. 45 M.	»	»	»	36
»	10 U. 55 M.	»	»	»	36
»	11 U. 05 M.	»	»	»	36
»	11 U. 15 M.	»	»	»	36
»	11 U. 25 M.	»	»	»	36
»	11 U. 35 M.	»	»	»	36
»	11 U. 45 M.	»	»	»	34
»	11 U. 60 M.	»	»	»	34

Um 3 Uhr Nachmittags hört das Herz aufzuschlagen.

Die Temperatur des Körpers (an einem an's Högyes'sche Brett befestigtem Kaninchen gemessen) ändert sich selbst bei einer acuten Epichlorhydrinvergiftung mit letalem Ausgang nicht, was auffallend ist, wenn wir einerseits die narkotische Wirkung des Epichlorhydrins, ander-



seits die Temperatur erhöhende Wirkung des Glycerins, das ihm nahe verwandt ist, in Betracht ziehen. (Nach Glycerinvergiftung erhöht sich die Temperatur des Menschen manchmal um 1/2 Grad und selbst mehr; an Thiere machten A. Catillon und Plósz dieselben Erfahrungen.) Nach Versuchen an Kaninchen zeigt sich selbst in Fällen von 8—10 tägigen chronischen Vergiftungen keine Abweichung von der normalen Körpertemperatur. (Ich muss bemerken, dass das Kaninchen am Högyes'-schen Brett, das leider bei pharmakologischen Versuchen nicht in solchem Masse Anwendung findet, als es wegen seiner Zweck entsprechenden Einrichtung verdienen würde, in natürlicher Lage, ohne Spannung der Muskeln befestigt sitzt.)

Aus den oben erwähnten Versuchen ergiebt sich, dass das Epichlorhydrin ein Gift von starker Wirkung ist. In einem Falle verschied ein grosses Kaninchen (2750 gr.) nach einer Dosis von 0.58 gr. Epichlorhydrin innerhalb 8 Stunden; ein kleineres (930 gr.) aber innerhalb 4 Stunden nach einer Dosis von 1 gr. subcutan.

Frösche sterben immer nach einer Injection von 0.15 gr. innerhalb 4—5 Stunden. Am empfindlichsten sind aber die Tauben, da diese schon nach zweimaliger Application einer Dosis von 0.07 gr. in einem Zeitraume von 24 Stunden in der 36. Stunde nach der ersten Injection verenden.

In chronischen Vergiftungsfällen entsteht an der Injectionsstelle in der Subcutis ein starkes und ausgebreitetes Oedem. Die Todesursache ist die, mit starkem und erschwächendem Durchfall, mit Magen und Darmblutung verbundener, dysenterieartiger Gastroenteritis. Diese Gastroenteritis haemorrhagica war bei Kaninchen (3 Fälle) in besonders characteristischer Form vorhanden, sogar auch dann, wenn das Epichlorhydrin nicht per os, sondern subcutan gereicht wurde. In einem Falle (17. Versuch) wurde einem 2 Kgr. schweren Kaninchen 7 Tage hindurch täglich 0.15 gr. Epichlorhydrin injiciert, am 8. Tage erfolgte der Tod; bei der Section waren im Magen, besonders im Fundus, zahlreiche nadelstich-bis erbsengrosse scharf begrenzte Haemorrhagien, über und neben denselben war die Schleimhaut angeätzt. Diese Blutergüsse breiteten sich bis zur Muscularis aus, so dass dieselben auch durch die seröse Haut als livide Flecken gut sichtbar waren (siehe S. 357, Figur).

Dass diese Haemorrhagien sich so scharf auf den Fundus beschränken, könnte man vielleicht so erklären, dass eben von diesem Theile des Magens das saure Sekret in grosser Quantität erzeugt wird, und auch das sauer reagirende Epichlorhydrin besonders in diesem Theile der Schleimhaut des Magens zur Ausscheidung gelangt. Im Darm aber

können keine so weit ausgebreiteten Haemorrhagien entstehen, weil hier das alkalische Darmsekret das Epichlorhydrin neutralisirt. Dass die säure Reaction des Epichlorhydrins, oder vielleicht jener Umstand, dass aus demselben durch den Organismus eine grössere Quantität Salzsäure oder eine andere (organische) Säure erzeugt wurde, bei der Entstehung dieser Haemorrhagien eine Rolle hat, beweisen auch die Kontrollversuche.



Wenn man nämlich Kaninchen innerhalb 3 Tagen in genügend verdünnter Lösung circa 0.90 gr. Salzsäure subcutan injicirt, so entstehen im Fundus des Magens und im obersten Theile des Duodenums (säure Reaction) aehnliche Haemorrhagien in einer Ausbreitung von 10—15 cm.

Auch hatte ich in mehreren Fällen Gelegenheit, acute Nephritis zu beobachten.

Der Harn der Kaninchen ist eiweisshaltig, was mittels Salpetersäure, ferner mit Essigsäure und Ferrocyankalium nachweisbar ist. Sein specifisches Gewicht ist in Fällen chronischer Vergiftung 1020—1040; er ist in jedem Falle sauer und enthällt keinen Zucker. Blut war nicht darin; auch konnte man Polyurie nicht beobachten. Die Injection der Gehirnhäute war eine gewöhnliche Erscheinung; bei einem Kaninchen fand sich Metritis und Cystitis. Auffallend war noch bei einem chronisch vergifteten 6 kgr. schwerem Hunde, welcher innerhalb 7 Tage 381 gr. Epichlorhydrin bekam und am 8. Tage einging, ebenso auch bei einem 6—8 Tage hindurch mit kleinen (0.15 gr.) Dosen pro die vergifteten Kaninchen, die an der ganzen Fläche des Bauches bestehende Anasarka und die Schwellung der Leber, in Verbindung mit starker Füllung der Gallenblase. Bei demselben Hunde waren die oberen Partien der Dünndarmschleimhaut in grosser Ausbreitung mit Galle bedeckt.

Diese Sectionsbefunde beweisen, dass das Epichlorhydrin, wie so viele der Chlorkohlenhydrogene, eine starke, örtliche, reizende Wirkung

besitzt, die sich schon in dem Conjunctivalkatarrh äussert, welcher während der Experimentirung mit dem Mittel sich fast unbemerkt entwickelt. Wenn man 1 cc. Epichlorhydrin, in Baumwolle getränkt, an der Beugeseite des Vorderarmes auf die Haut luftdicht appliciert, entsteht an der Stelle schon innerhalb zwei Minuten ein stechendes Wärmegefühl, welches nach vier Minuten höchst schmerzhaft wird, und längere Zeit (1/2—3/4 Stunden) hindurch anhält. Trotzdem ist nach der Entfernung des Verbandes an der Haut der Applicationsstelle nur eine mässige Schwellung, und eine blasse Röthe, mit verschwommenen Rändern bemerkbar, welch letztere erst nach 24 Stunden vollkommen verschwindet. In einem Versuchsfalle bei einem zarthäutigen Individuum ereignete es sich sogar, dass nach der einstündigen Applicierung eines halben Grammes Epichlorhydrin an der Beugeseite des Unterarmes eine 3 wochenlang anhaltende heftige Dermatitis mit nachfolgendem Eczem sich entwickelte.

Aus dieser evidenten örtlichen Wirkung des Epichlorhydrins folgt selbstverständlich dessen deletäre Wirkung auf die niedersten einzelligen Organismen. Die aus dem Froschmastdarm herausgenommenen Paramaecien und Amoeben verlieren schon innerhalb 5—10 Secunden ihre Bewegungsfähigkeit, wenn sie mit einem Tropfen der concentrirten wässerigen Epichlorhydrinlösung in Berührung kommen; ihre flimmernde Bewegung wird immer träger, bis sie gänzlich sistirt; der Zelleninhalt wird körnig, die Zellenhaut löst sich auf, und endlich unterliegt das Plasma einem bröckligen Zerfall. Aber bezüglich der Energie steht die deletäre Wirkung des Epichlorhydrins auf die Infusorien der gleichartigen Eigenschaft des Chinins (Binz) sowie der Phosphine und Phenylchinoline (Tappeiner) bedeutend nach.

Ein ähnliches Verhalten zeigen dem Epichlorhydrin gegenüber die rothen Blutkörperchen; jedoch die spektroskopische Eigenschaft des Blutes ist auch nach langer Zeit (Stunden) hindurch keiner Veränderung unterworfen. Fügt man zu 5 cc. Pferde-, Hunde-, Katzen- oder Froschblut eine bedeutende Menge (1 cc.) Epichlorhydrin, so entsteht zwar eine der Farbe des Methaemoglobins ähnliche, kaffebraune Färbung, aber die spektroskopischen Streifen des letzteren sind trotz der neuerlich von Lewin betonten Cautelen nicht zu entdecken. Hingegen sind die Oxyhaemoglobinstreifen stundenlang sehr gut zu erkennen. Nach längerem (24 stündigem) Stehen jedoch wird der Blutfarbstoff vollständig niedergeschlagen, und in der farblos gewordenen Flüssigkeit liegt derselbe als bröckliger Niederschlag zum Boden.

Auf Bakterien, besonders auf Anthraxsporen, hat das Epichlorhydrin

keine bemerkenswerthe Wirkung; auch die zwar gewiss mangelhafte Koch'sche Methode hat dasselbe bestätigt. Die concentrirte (3 1/2 % ige) wässerige Lösung konnte auch nach 6 stündiger Einwirkung die Vegetationsenergie der Anthraxsporen weder hemmen, noch schwächen. Bei diesen Versuchen wurde natürlich streng darauf geachtet, dass die Seidenfäden vor der Impfung in Agar höchst sorgfältig in sterilem Wasser gewaschen wurden.

Aus den obigen Versuchen ist also ersichtlich, dass das Epichlorhydrin in seiner Wirkung von seinem Stammmittel, dem Glycerin, bedeutend differiert; einestheils besitzt es eine entschiedene narkotische Wirkung, anderseits aber verursacht es keine Poly-und Haemoglobinurie. Das Epichlorhydrin muss als ein heftiges Gift betrachtet werden, welches trotz seiner narkotischen Eigenschaft auf die Athmung und die Herzbewegung eine intensive reizende Wirkung ausübt, Nierenentzündung verursacht und sämmtliche Schleimhäute angreift, auch dann, wenn man das Mittel subcutan anwendet, in welchem Falle es sich zu allererst in heftigem mit Haemorrhagien verbundenen Gastrointestinalkatarrh äussert.

Zu praktischen, therapeutischen Zwecken wird das Epichlorhydrin nicht verwendbar sein, sondern nur toxikologisches Interesse haben, weil es wie oben erwähnt, trotz seiner direkten Abstammung vom Glycerin, wohl für höhere, als auch für niedere thierische Organismen ein heftig wirkendes Gift ist.

Budapest, October 1897.



Arbeiten aus dem pharmakol. Institute der Univ. zu Budapest
(Prof. A. von Bókay.)

Die Wirkung der localen Anaesthetica auf die Structur der sensiblen Nervenendapparate

(Mit einer Tafel)

von

T. VEREBÉLY und J. HORVÁTH.

Ueber die Wirkungsweise der localen Anaesthetica an der Peripherie finden wir sehr wenig in der Literatur, über durch dieselben hervorgerufenen etwaigen Veränderungen der Gewebsstructur aber gar nichts. Liebreich hat im Jahre 1888 eine ganze Reihe localer Anaesthetica beschrieben und bekannt gegeben. Zugleich stellte er es als wahrscheinlich hin, dass die durch dieselben hervorgerufenen functionellen Veränderungen physikalischer Natur sein müssen, da er keinen chemischen Zusammenhang zwischen den Gliedern der betreffenden Reihe herauszufinden vermochte. Boehm äussert sich in einer Dissertation über die Wirkung einiger Mittel auf die Nervenendigungen dahin, dass das Nervenplasma auf die Gifte und andere Mittel, welche ihre Function in irgendwelcher Weise zu beeinflussen im Stande sind, eine Attraction auszuüben scheint; nach ihm wäre diese Attraction vielleicht eine chemische und stände im Verhältnisse mit der Masse der Elementarorgane. Santesson behandelt dasselbe Thema und behauptet, dass die Wirkungsweise der Protoplasmagifte auf jedes lebende Protoplasma dieselbe wäre, möge dies Amoebe, Nervenzelle, oder Nervenendigungsapparat sein, nur die Reaction der verschiedenartigen Protoplasmen wäre eine verschiedene den verschiedenartigen Giften gegenüber und setzt hinzu, dass bei den höher organisirten Thieren diejenigen Protoplasmaformen das Bild der Wirkung beherrschen, welche auf das

betreffende Gift am zuverlässigsten reagiren. Nach Schleich beruht die locale Anaesthesie theils auf mechanischer, theils auf chemischer Basis. Nach diesem Autor ist eine jede beliebige indifferente Flüssigkeit (Wasser, 0.6 % NaCl-Lösung) im Stande Anaesthesie hervorzurufen, durch Compression oder Auswaschen der Nerven und Nervenendigungen (Infiltrationsanaesthesie), wodurch im Chemismus derselben eine Veränderung hervorgerufen würde, welche als die Ursache der Perceptions-, respective Leitungsunfähigkeit zu betrachten wäre.

Histologische Untersuchungen zum Zwecke der Erkenntniss der Localisation und der Art und Weise der Wirkung sind unseres Wissens bisher nicht veröffentlicht worden.

Bevor wir uns in die detaillirte Beschreibung unserer dies bezüglichen Untersuchungen einlassen, halten wir es für nothwendig das Untersuchungsmaterial, sowie die Untersuchungsmethoden, in Kürze anzugeben und bekannt zu machen.

Zum Zwecke der Untersuchung haben wir aus den verschiedenen Gruppen der localen Anaesthetica je ein Typisches gewählt, wobei wir uns besonders von der practischen Bedeutung derselben leiten liessen. Diese Mittel sind: das Cocain, das Aethylchlorid, das Eis und die Carbolsäure.

Zum Untersuchungsobject musste uns natürlicherweise ein Material dienen, an welchem die sensiblen Nervenendigungen in grosser Zahl und auf leichte Weise zugänglich sind. Zu diesem Zwecke hielten wir den Entenschnabel für geeignet und führten unsere Untersuchungen zum grossen Theile an diesem aus. Auf dem Wege der Vivisection haben wir auch mit dem Mesenterium der Katze experimentirt. Auf die menschliche Haut konnten wir die Versuche nicht ausbreiten, zum Theil, weil uns dieselbe schwer zugänglich war, zum Theil weil die in localer Anaesthesie entfernten Hautpartien, die uns zugeschickt wurden, derart pathologisch verändert waren, dass an denselben Untersuchungen korrekter Weise nicht vorgenommen werden konnten.

In der Wahl der Praeparirungsmethode haben wir unser Augenmerk hauptsächlich auf gute Fixirung gerichtet. Zu diesem Zwecke erwiesen sich am geeignetsten 1) die *Osmiumsäure*, welche sehr gut und schön färbt. Das praeparirte normale oder anaesthesirte Object bleibt in einem Gemische von 3 c.c. 2 % Osmiumsäure + 3 c.c. destill. Wasser 18—24 Stunde lang an einem dunklen Orte stehen; nachdem es eine Stunde lang mit fliessendem Wasser ausgewaschen wurde, legten wir es für 6 Stunden in Alkohol 90 %. Schliesslich Einbettung in Celloidin. 2) Das *Goldchlorid*

färbt schön, fixirt aber weniger gut als die Osmiumsäure. Das Vorgehen ist nach THANHOFFER's Vorschrift das folgende: Das Object wird 1 Stunde lang in 1 % Goldchlorid an einem dunklen Ort stehen gelassen; nach kurzem Auswaschen wird es nachher in einem Gemische von 40 c.c. Ameisensäure + 10 c.c. dest. Wasser 24—48 Stunden lang dem Tageslichte ausgesetzt bis es eine dunkelviolette Farbe annimmt. Alkoholhärtung und Celloidineinbettung. 3) Wir haben die Fixirung auch mittelst *absolutem Alcohol* versucht, und die aus dem gehärteten Praeparate verfertigten Schnitte mittelst gebräuchlichen Farben tingirt (Eosin-, Carmin-, Anilinfarben). Entwässern, Aufhellung, Einschliessen in Canadabalsam.

In den aus der Haut des Entenschnabels verfertigten Schnitten haben wir als Vertreter der Nervenendigungsapparate die GRANDRY-MERKEL'schen und HERBST'schen Körperchen aufgefunden. Im Katzenmesenterium haben wir die VATER-PACINI'schen Körperchen untersucht. Am Mesenterium der lebenden oder soeben getödteten Katze suchten wir die schon mit freiem Auge sichtbaren Körperchen auf, schnitten das betreffende Stückchen Mesenterium aus, wonach dasselbe in einem Korkramen ausgespannt einer Alkoholhärtung unterzogen wurde.

Bevor wir auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen näher eingehen, müssen wir einiger Veränderungen, besser gesagt Verbildungen, Erwähnung thun, welche die HERBST'schen Körperchen theils während dem Praepariren, theils während der Färbung durchgemacht haben. An den Randpartien vieler Schnitte nämlich zeigten diese Körperchen ein ungleichmässiges, verfetztes Aussehen, da aber zugleich in den, diese umgebenden Gewebspartien Zeichen gleicher Zerrung und Zerreissung sichtbar waren, halten wir es für natürlich, diese Unregelmässigkeiten auf die gleiche Ursache — das durch die Zerstückelung bedingte Trauma — zurückführen zu dürfen.

Es kam auch vor, dass bei weniger scharfer Einstellung der Rand des Körperchens gezackt erschien, da aber dies bei scharfer Einstellung verschwand, erklären wir uns dies Phaenomen dadurch, dass die beim Schneiden zertrennte Hülle sich von oben dem Körperchen anschmiegte und die Randpartieen des Körperchens gewissermassen bedeckte. Schliesslich haben wir etwas beobachtet, das schon von HESSE beschrieben wurde, nämlich, dass, wenn wir die Osmiumsäure schnell einwirken liessen, bei dünner Haut im frischen Material, der eiweissreiche, interlamellöse Saft der HERBST'schen Körperchen coagulirte, wodurch der ganze Inhalt derselben zusammengeschrumpft in der unversehrten Hülle an dem einen Pole des Körperchens zu liegen kam. Mit Hesse sehen auch wir darin die

specielle Wirkung der Osmiumsäure. Es ist selbstverständlich, dass wir zu jeder Untersuchung die gewissenhaftesten Controllversuche angestellt haben.

A) *Versuche mit Cocainum hydrochloricum.*

Unsere ersten Versuche mit Cocain, haben wir nach der Methode von Binz angestellt. Binz hat das Gehirn des frisch getödteten Thieres in Morphiumlösung stehen lassen und untersuchte dann die Veränderungen der Nervenzellen. Dies befolgend, haben auch wir die Haut des Entenschnabels in 5 % Cocain. hydrochlor. 5—15 Minuten lang stehen lassen, wuschen mit Wasser nach, und behandelten dieselbe mit Osmiumsäure. Diese Methode führt, wie wir im Folgenden sehen werden, zu Resultaten und ist zuverlässig; da dieselbe aber, mit der Art der üblichen Application der Anaesthetica am lebenden Thier und Menschen nicht übereinstimmt, konnten wir uns mit derselben nicht zufrieden geben.

Zu unseren weiteren Untersuchungen haben wir die intraparenchymatöse Injection an der lebenden Ente benutzt. Wir versuchten die 2 % Lösung mittelst der Pravaz'schen Nadel unter die Haut, respective in die Haut zu bringen. Dieser Versuch scheiterte aber an der festen Anheftung des straffen und spröden subcutanen Gewebes des Entenschnabels. Desshalb haben wir folgendermassen verfahren: wir machten feine Nadelstiche an der Schnabelhaut, oder wir streiften das Epithel mittelst eines Rasirmessers ab, und bepinselten die Haut nachher mit 3 % Cocainlösung. Nachdem wir auf diese Weise der Resorption die Pforten geöffnet hatten, hatte sich die Anaesthesie mit hochgradiger localer Anaemie gepaart thatsächlich eingestellt. Auf dem Höhepunkt der Anaesthesie wurde das Thier getödtet, die Haut des Schnabels scalpirt, und nach den oben beschriebenen Methoden untersucht. Zur Controlle haben wir nicht versäumt, die mit Stichen durchsetzte Haut auch ohne vorherige Localanaesthesie zu untersuchen, dasselbe thaten wir anderseits auch nach abgelaufener Anaesthesie. Zu letzterem Behufe haben wir das nach obiger Methode anaesthesirte Thier erst 1—2 Stunden nach erfolgter Localnarkose getödtet. Schliesslich haben wir unsere, das Cocain betreffende Untersuchungen auch auf das Katzenmesenterium ausgedehnt. Auf dem Mesenterium des laparotomisirten Thieres haben wir die Gruppen der Tastkörperchen aufgesucht, an dieser Stelle bepinselten wir das Mesenterium mit 3 % Cocainlösung, excidirten das betreffende Stück am Höhepunkt der Anaesthesie und untersuchten theils in frischem Zustande, wobei wir die Controlle mit nicht anaesthesirten Mesenterium

nicht versäumten, theils haben wir dasselbe nach obiger Methode behandelt. Wir untersuchten aber auch nach dem BINZ'schen Verfahren, indem wir aus dem Mesenterium der soeben getödteten Thiere ein Stückchen excidirten und in Korkramen ausspannten, in 5% Cocainlösung 15 Minuten lang stehen liessen, schliesslich mit Wasser abgespült und weiter praeparirt haben.

Unsere Praeparate zeigen alle Grade der Gewebsveränderungen von den ersten Stadien der Cocainwirkung, bis zum Culminationspunkte der Anaesthesie.

Im Folgenden detailliren wir das Material unserer Versuche, indem wir dasselbe nach den einzelnen Versuchsverfahren gruppiren.

1.) Die am Rande, der in 5 % Cocainlösung gestandenen Haut, liegenden HERBST'schen Körperchen zeigen hauptsächlich an der periostalen Seite folgendes Bild : Die bindegewebige Hülle des Körperchens ist scharf contourirt, von compactem Aussehen, ist intensiv tingirt, während die Bindegewebshülle des normalen Körperchens von den circulären Fasern des umgebenden Grundgewebes kaum zu unterscheiden ist, und eine mehr lockere Faserung zeigt. Die Hülle scheint von den circulären Fasern abgehoben, legt sich in kleinen Falten und hat den Anschein, als habe der Inhalt des Körpers an Masse abgenommen. Die circulären Fasern des umgebenden Grundgewebes zeigen, abweichend vom normalen Bilde, eine lockere Fügung, und es hat den Anschein, als hätten sich dieselben vom Drucke losgelöst und in Folge ihrer eigenen Elasticität von einander entfernt.

An den aus kleineren Hautstückchen verfertigten Schnitten, und an solchen, die längere Zeit in der Lösung gestanden, zeigen auch die in der Tiefe sitzenden Körperchen dieselbe Veränderung. Der Inhalt der Körperchen zeigt sich, mit stärkerer Vergrösserung untersucht, folgendermassen : die peripherischen Lamellen haben sich von der Membran, von der Hülle retrahirt, die centralen sich fester aneinander geschmiegt. Der Innenkolben und der Nerv haben sich nicht verändert. Von der eben beschriebenen Lockerung der circulären Fasern des Grundgewebes abgesehen, zeigt dasselbe weder in der Tinktionsfähigkeit, noch in der Structur ein vom Normalen abweichendes Aussehen. Es ist aber selbstverständlich, dass wir die oben beschriebenen Verbildungen unter diesen zerstreut, aber von diesen deutlich trennbar, vorgefunden haben.

2.) Die Histologie der vermittelst intraparenchymatöser Injection anaesthesirten Haut stimmt mit der Histologie des nach der BINZ'schen Methode behandelten Materials vollkommen überein. Zu beachten ist aber



Folgendes : in der Umgebung der Stiche haben sich alle Herbst'schen Körperchen verändert. Es ist natürlich, dass wir die durch den Einstich verursachte traumatischen Veränderungen nicht hierher zählen. Die veränderten Körperchen bilden also in der Umgebung der Einstichstelle einen Kreis, welchen wir vom Standpunkte der physiologischen Wirkung : anaesthetischen Kreis nennen wollen. An den Stellen, wo Einstiche dicht nebeneinander gemacht wurden, berühren sich die anaesthetischen Kreise und die Körperchen zeigen durchwegs Veränderungen. In den Hautpartien, von welchen das Epithel abgestreift wurde, zeigen sowohl die oberflächlichsten, wie auch die subepithelial liegenden Herbst'schen Körperchen die eben beschriebenen Veränderungen, während die tiefer liegenden das normale Bild geben. Auffallend ist, dass in der Structur der Grandry'schen Körperchen, weder in den Schnitten der nach der Binz'schen Methode behandelten, noch in den auf intraparenchymatösem Wege anaesthesirten Hautpartien, eine Veränderung zu erkennen war, nicht einmal an den Stellen, wo die Körperchen in unmittelbarer Nähe der Einstichstelle liegen.

Die Vater-Pacini'schen Körperchen geben sowohl in dem nach Binz behandeltem Material, als auch in den Schnitten, welche aus dem mit Cocain bepinseltem Mesenterium der laparotomisirten Katze verfertigt wurden, folgendes Bild : die Contour des Körperchens ist unregelmässig gezackt; die Lamellen verlaufen parallel mit der Hülle, gehen an manchen Stellen auseinander, sind ein wenig geschwollen und gezackt. Das Körperchen hat sich im Ganzen verkleinert, der Innenkolben und der Nervenfaden sind hingegen scharf contourirt, und haben sich nicht verändert. Den ganzen Vorgang, der diese Veränderungen zu Stande brachte, konnten wir durch Untersuchen des frischen Materials direct beobachten. 3—5 Minuten nach dem Cocainisiren war die Contour des Körperchens gezackt, es contrahirte sich, während dessen es das umgebende lockere Bindegewebe nach sich zu ziehen schien.

Das nach Ablauf der Cocainwirkung untersuchte Material lässt hingegen diese Veränderungen nicht erkennen und giebt vielmehr vollkommen das Bild der normalen Structur. Wir können die soeben beschriebenen Phaenomene folgendermassen zusamenfassen :

Bei Anwendung des Cocains als locales Anaestheticum erfahren sowohl die Herbst'schen Körperchen des Entenschnabels, als auch die Vater-Pacini'schen Körperchen des Katzenmesenteriums anatomische Veränderungen. Die Veränderungen kommen unter der Cocainwirkung zu Stande. Den causalen Zusammenhang beweist der Umstand, dass die

Metamorphose der Structur nur an jenen Stellen erfolgte, wo Cocain gewirkt hatte, und zwar an diesen Stellen constant. Dies sahen wir in den periostalen, also oberflächlichen Schichten, in der Umgebung der Einstichstellen an den vom Epithel entblösten Flecken und auch in den unter letzteren liegenden subepithelialen Schichten : an Stellen also, wo das anaesthesirende Mittel leicht eindringen konnte. Diese Veränderungen können nicht auf das durch die Einstiche verursachte Trauma zurückgeführt werden, da einerseits genau so ausgeführte Controllversuche hiergegen sprechen, andererseits die Veränderungen, welche nach der Methode von Binz erzielt werden können, mit denen, welche die eingeführte Cocainlösung verursacht, vollkommen identisch sind; auch der Umstand kann als beweisführend gelten, dass die in unmittelbarer Nähe der Einstiche liegenden Grandry'schen Körperchen sich nicht verändert haben. Die anatomischen Veränderungen sind folgende : *a)* Solche minderen Grades: die Hülle ist scharf begrenzt, der Körper ist im Ganzen verkleinert, die Hülle ist vom Grundgewebe in mehr oder weniger grosser Ausdehnung abgehoben, legt leichte Falten; die Lamellen haben sich von der Hülle entfernt und einander genähert. *b)* Veränderungen stärkeren Grades: die Hülle ist überall abgehoben, legt sich in tiefe unregelmässige Falten, und ist ganz retrahirt; die Lamellen haben sich dicht aneinander geschmiegt, zeigen einen zackigen, aber mit der Hülle parallelen Verlauf. Der Innenkolben und Nerv sind unversehrt; vielleicht sind sie ein wenig platt; zwischen dem Körper und den circulären Fasern des Grundgewebes hat sich ein klaffender Spalt gebildet; die circulären Fasern haben sich voneinander entfernt und sind relaxirt. *c)* An den Grandry'schen Körperchen ist keine Veränderung wahrzunehmen; die Tinctionsfähigkeit sowohl des Gewebes, wie der Körperchen ist normal. *d)* Das anatomische Bild der Vater-Pacini'schen Körperchen des Katzenmesenteriums weicht von dem oben geschilderten Bilde der Herbst'schen Körperchen des Entenschnabels insofern ab, dass in Folge dessen, dass hier das umliegende Gewebe keine zweite circuläre Fasernhülle bildet, zwischen dem Körperchen und dem anliegenden Gewebe sich auch kein Spalt bilden kann; hingegen kann man beobachten, dass die sich contrahirenden Membrane das angrenzende lockere Gewebe nach sich ziehen.

B). *Versuche mit Aethylchlorid* (C_2H_5Cl) *und mit Eis.*

Da die Wirkungen dieser Substanzen gleichwertig sind, so wollen wir auch die Versuche, welche wir mit denselben angestellt haben, gleichzeitig

besprechen. Sowohl bei Zerstäubung flüchtiger Körper wie bei Anwendung von Eis wird die Anaesthesie durch Abkühlung hervorgerufen, die Nervenelemente erfahren somit denselben thermischen Einfluss. Aus diesem Grunde haben wir unser Hauptaugenmerk auf die Anaesthesie mittelst Aethylchlorid gerichtet, zumal die Abkühlung auf diese Weise rascher, exacter und intensiver erreicht werden kann, wie mit dem Eise. Wir haben das Aethylchlorid mittelst eines Sprayapparates auf den Entenschnabel einwirken lassen; das Eis hingegen haben wir fest am Schnabel angebunden; nach erfolgter Anaesthesie, welche durch den Spray in einigen Minuten, durch das Eis hingegen erst nach längerer Zeit, und auch dann nicht volkommen erreicht werden konnte, wurde das Thier getödtet und die Haut nach der bekannten Methode behandelt. Die diesbezüglichen histologischen Untersuchungsresultate können wir folgendermassen zusammenfassen: das ganze Hautstückchen ist im Ganzen abgeplattet, als hätte es sich contrahirt; besonders lässt sich dies am Corium beobachten, welches von oben durch den Epithelwall, von unten durch straffes Bindegewebe begrenzt ist. Demgemäss zeigen auch die Herbst- und Grandry'schen Körperchen ein plattes Aussehen, als hätten sie sich in die Länge gezogen. Ausser diesen gemeinsamen Veränderungen sind an den Herbst'schen Körperchen auch jene characteristische zu sehen, welche wir oben, bei der Cocainanaesthesie schon geschildert haben und zwar vielleicht in noch stärkerem Grade, zuweilen fast an Verbildung angrenzend. Also auch hier wird die Anatomie der Anaesthesie durch Retraction der Hülle, durch Bildung eines unregelmässigen Spaltes zwischen Hülle und Grundgewebe, durch Relaxation der circulären Fasern des letzten, und durch Aneinanderschmiegen und zackigen Verlauf der Lamellen characterisirt. Dazu kommen noch gewisse Unregelmässigkeiten der Contour des Innenkolbens und Abplattung des Achsenstranges. Was die Localisirung der anatomisch veränderten Körperchen anbelangt, so finden wir, dass die Veränderungen an jenen Stellen am hervorragendsten sind, an welchen der Spray gerade gerichtet gewesen ist, wo also die Abkühlung den höchsten Grad erreicht hatte. Mit der Entfernung von diesem Punkte nehmen die Körperchen allmählig ihr normales Aussehen an. Die Anatomie der durch Eisabkühlung anaesthisirten Haut stimmt mit der durch Aethylchloridspray anaesthisirten überein. Bei Aethylchloridanaesthesie treten die *Veränderungen* der Herbst'schen Körperchen in den Vordergrund, wohingegen bei der Anaesthesie mit Eis die *Abplattung* der ganzen Gewebspartie praevalirt, während hier die sonstigen Veränderungen der Herbst'schen Körperchen weniger ausgesprochen sind.

c) *Versuche mit Carbolsäure.*

Das Carbol wird von der unversehrten Haut schnell resorbirt und vermag auf diese Weise Anaesthesie hervorzubringen. In Anbetracht dessen aber, dass die Wachshaut des Entenschnabels die Resorption so zusagen unmöglich macht, und dass auch die Chirurgie die günstige anaesthisirende Wirkung des Carbols bei intraparenchymatösen Injectionen oder an Wundflächen auszunützen trachtet, haben auch wir bei unseren Versuchen mit kleinen Stichen in die Haut der Resorption der Carbolsäure freien Weg geschaffen.

Die corrosive Wirkung des Carbols auf die Gewebe und die Histologie dieser Wirkung ist aus der Pathologie und Toxikologie genügend bekannt. Bei unseren Experimenten kann natürlich von einer derartigen corrosiven Wirkung keine Rede sein, da wir das Carbol in 2 % ger Lösung gebrauchten, ähnlich wie es die Chirurgie thut. Bei Einwirken derartig concentrirten Carbols tritt Anaesthesie auf, und zwar nach einem kurzen, schwachen Reiz, combinirt mit beträchtlicher Anaemie. Auf den Höhepunkt dieser Anaesthesie wurde die Haut der nun getödteten Thiere untersucht. Im mikroskopischem Bilde der Schnitte fällt vor Allem auf, dass derjenige Theil der Haut, auf welchen das Carbol einwirkte, sich weniger gut, trübe mit Goldchlorid, etwas blaülich färbte, entgegen der normalen Theile, welche sich gut, scharf, schön rosaroth tingierten.

In Anbetracht dessen, dass diese Befunde in einem jeden Schnitt, und in gleicher Localisation wie die übrigen Wirkungen des Carbols angetroffen wurden, dürfen 'selbe nicht als zufällig, sondern als specifische Wirkung der Carbolsäure betrachtet werden. An diesen specifisch gefärbten Stellen erscheint das Gewebe sammt den Fibrillen und Zellen trübe geschwellt. In scharfem Contrast dieser trüben Schwellung steht das anatomische Bild der Herbst- und Grandry'schen Körper. Dieselben erscheinen verkleinert, ihre Hülle retrahirt, ihre Contouren hingegen undeutlich, schwach wellenartig. Die Kerne der Grandry'schen Körperchen und die Lamellen der Herbst'schen Körperchen verlaufen, soweit selbe zu verfolgen sind, parallel mit der Hülle, und scheinen einander genähert. Der Innenkolben ist homogen, der Achsenstrang färbt sich weniger deutlich. Der bisher geschilderte Character der Herbst'schen Körperchen findet sich daher auch im Bilde der Carbolanaesthesie, hiezu gesellt sich jedoch ausserdem eine trübe Schwellung des benachbarten Gewebes, die homogene Umwandlung und geringe Granulirung des Körpers selbst und die wenig ausgesprochene Schärfe der Contouren. Ergänzen wir das Bild



mit den oben besprochenen Veränderungen und dem geschilderten Character der Färbung der GRANDRY'schen Körperchen, so ergiebt sich die Anatomie der Carbolanaesthesie, combinirt mit dem Bilde der specialen Wirkung, welche das Carbol, ausser auf die sensiblen Nervenendigungen, auf die übrigen Gewebselemente ausübt.

Haben wir nun die Wirkung des Cocains, des Aethylchlorids, des Eises, und der Carbolsäure als Typen der localen Anaesthetica auf die sensiblen Nervenendigungen geschildert, so bleiben nun die beschriebenen Bilder kurz zusammen zu fassen.

Gebrauchen wir das Cocain, das Carbol intraparenchymatös, das Aethylchlorid, das Eis oberflächlich als Anaesthetica : so finden sich in den sensiblen Nervenendigungen des anaesthesirten Gebietes anatomische Veränderungen :

1. *Im Bilde der Cocainanaesthesie sind die Veränderungen der* HERBST- *und* VATER-PACINI'*schen Körperchen, in dem der Aethylchlorid-, Eis- und Carbolsäureanaesthesie die der* HERBST- *und* GRANDRY'*schen Körperchen charakteristisch. Im anatomischen Bilde derselben finden sich secundäre Structurveränderungen des, an die veränderten Körper angrenzenden Theiles des Grundgewebes. Bei der Kälte und Carbolanaesthesie ist das Grundgewebe total verändert, und zwar dort quantitativ, hier qualitativ.*

2. *Die Veränderungen der* HERBST- *und* VATER-PACINI'*schen Körperchen bekunden sich in Verkleinerung des Körpers, in Unschärfe und Ungleichförmigkeit der Contouren, in Retraction und Faltenbildung der Hülle, in zickzackartigem Verlauf, Annäherung und unregelmässiger Höhlenbildung zwischen Körper und Hülle. Hiezu gesellt sich im Bilde der Carbolanaesthesie die homogene Umwandlung oder feine Granulirung des Körperinhaltes und Undeutlichkeit der Lamellencontouren.*

3. *Die* GRANDRY'*schen Körperchen bewahrten bei der Cocainanaesthesie ihre normale Structur; im Bilde der Kälteanaesthesie (Aethylchlorid, Eis) erscheinen sie zu Folge Contraction des Grundgewebes plattgedrückt; bei Carbolwirkung treten sie analog der Veränderung des Grundgewebes als homogene Körper auf, deren Kerncontouren verwaschen sind.*

4. *Derjenige Theil des Grundgewebes, der unmittelbar an die Körperchen angrenzt, erfährt gleich den Körperchen gewisse Veränderungen. Diese Veränderungen bestehen in Auflockerung der inneren Fasern derjenigen Hülle, welche in der Haut des Entenschnabels um den Körper vom Grundgewebe gebildet wird; im Mesenterium der Katze, wo eine praeformirte Hülle fehlt, besteht die Veränderung in Zerrung des um die Körperchen liegenden Gewebes. Bei der Kälteanaesthesie ist das Grundgewebe im ganzen verändert und zwar verdichtet, contrahirt, abgeplattet.*

Im anatomischen Bild der Carbolanaesthesie sind die Veränderungen des Grundgewebes durch trübe Schwellung und eine derartige Umwandlung der chemischen Constitution sämmtlicher Gewebselemente charakterisirt, dass das Gewebe den Farbstoff weniger aufnimmt.

Um die Ursache dieser Befunde zu erklären, und die Möglichkeit des Zustandekommens dieser Veränderungen zu beleuchten, müssen wir die gefundenen Veränderungen und zwar : die anatomische Structur der Körper, die in Betracht kommenden physikalischen und chemischen Eigenthümlichkeiten der Anaesthetica, und diejenigen Symptome, welche die Application derselben begleiten, ins Auge fassen.

Auffallend erscheint, dass die Veränderungen der Herbst- und Vater-Pacini'schen Körperchen in ihren Grundzügen, bei jeden angewandten Mittel, die gleichen sind, trotzdem die physikalischen und chemischen Eigentümlichkeiten, sowie die Art ihrer Application und Wirkung verschieden sind. Die Ursache dieser Uebereinstimmung kann blos die anatomische Structur, eventuell die bei Application irgend eines Mittels im Gewebe auftretende wichtige physiologische Veränderung erklären. Die Herbst- und Vater'schen Körperchen sind sehr saftreich und in den Spalten ihres Lamellensystems herrscht eine lebhafte Lymphcirculation. Jede physiologische oder chemische Veränderung des Gewebes, welche das Eindringen der Lymphe in die Körperchen verhindert, oder die Ausströmung der Lymphe aus denselben befördert, wird die beschriebenen Veränderungen nach sich ziehen, welche, wie gesehen, in einer Abnahme des Körperinhaltes und einer sich hieran anschliessenden, oben beschriebenen Veränderung seiner morphologischen Veränderung bestehen. Eine derartige physiologische Veränderung ist aber, bei Application eines jeden geschilderten Anaestheticums vorhanden, und dass ist die *Anaemie,* welche, ob sie nun reflectorisch, oder in Folge einer directen Einwirkung auf die Gefässwand entsteht, eine Saftarmuth des fraglichen Gebietes nach sich zieht. Diese Saftabnahme fühlen, und auf selbe reagiren in erster Reihe diejenigen Elemente des Gewebes, welche am saftreichsten sind oder welche gerade in das Gebiet der Lymphströmung fallen : d. h. die Herbst- und Vater-Pacini'schen Körperchen.

Dem gegenüber sind die Grandry'schen Körperchen saftärmer, die Lymphcirculation sehr gering, so dass selbe in viel geringerem Masse, und bei bedeutend länger anhaltender Anaemie reagiren dürften, wie selbe auch überhaupt, bei Einwirkung von Cocain unverändert bleiben, und bei Kälteeinwirkung ihre Veränderung keine primäre, sondern das Resultat einer Compression ist, welche durch das begrenzende, in Folge der Kälte



verdichtete Gewebe bedingt ist. Eine ähnliche Compression leiden bei Kälteapplication auch die HERBST'schen Körperchen, hauptsächlich bei langsam einwirkender Kälte. Diese unsere Annahme wird auch experimentell dadurch bekräftigt, dass wir das Gewebe nach Verlauf der Anaesthesie untersuchten; als die Anaesthesie und mit dieser zugleich die Anaemie verschwand, zeigten auch die Körperchen wieder normale Structur und es schien, dass sie ihre frühere Saftquantität und ihre normale, regelmässige, geschwollene Form wieder aufnahmen.

Im Bilde der Carbolwirkung deutet auch die Verkleinerung der HERBST'schen Körperchen auf Circulationsstörungen hin; die trübe Schwellung des Gewebes, die Verkleinerung der GRANDRY'schen Körperchen, die undeutlich erscheinenden Contouren der HERBST'schen Körperchen, deren homogene Umwandlung sprechen für eine Veränderung des Gewebschemismus. Und in Anbetracht dessen, dass wir die corrosive Wirkung des Carbols kennen, erscheint es unmöglich, nicht auch an eine Coagulation geringeren Grades zu denken, welche in erster Reihe in den eiweissreichen GRANDRY- und HERBST'schen Körperchen zustande kommt.

In welchem Zusammenhange stehen nun diese anatomischen Veränderungen mit der Localisation und der Art der Wirkung? Besteht ein causaler Nexus zwischen ihnen? Dies sind Fragen, deren Beantwortung um so schwerer erscheint, als wir gesehen haben, dass die anatomischen Veränderungen durch eine die Anaesthesie begleitende physiologische Veränderung, dass heisst durch die Anaemie bedingt zu sein scheinen, obwohl wir wissen, dass die Anaemie an und für sich keine totale Anaesthesie bewirkt, und auch die Rolle und Function der Nervenendapparate keineswegs bekannt sind.

Die Abkühlung vermindert an und für sich die Perceptions- und Leitungsfähigkeit der Nerven, worin die Gewebsverdichtung als Compression auch mitwirken kann. Natürlich erscheint es, dass die Kältewirkung und Compression auf die saftreichen und mit elastischen Lamellen bedeckten Achsenstränge der HERBST'schen Körperchen intensiver einwirkt, als die mit SCHWANN'scher und Markscheide versehenen Fasern, welche in viel mehr widerstandsfähigen fibrillären Bindegeweben eingebettet sind.

Auch die Carbolsäure vermindert die Leistungsfähigkeit des Nerven, und dass diese Wirkung in erster Reihe an den Endapparaten ausgeübt wird, das scheinen auch jene Veränderungen der Endapparate zu beweisen, welche nicht durch die anaemische, sondern durch die specielle Carbolwirkung bedingt sind. Die Ursachen davon finden wir nun abermals in

der anatomischen Structur der Endapparate, in welche das Carbol am leichtesten und schnellsten diffundiren kann.

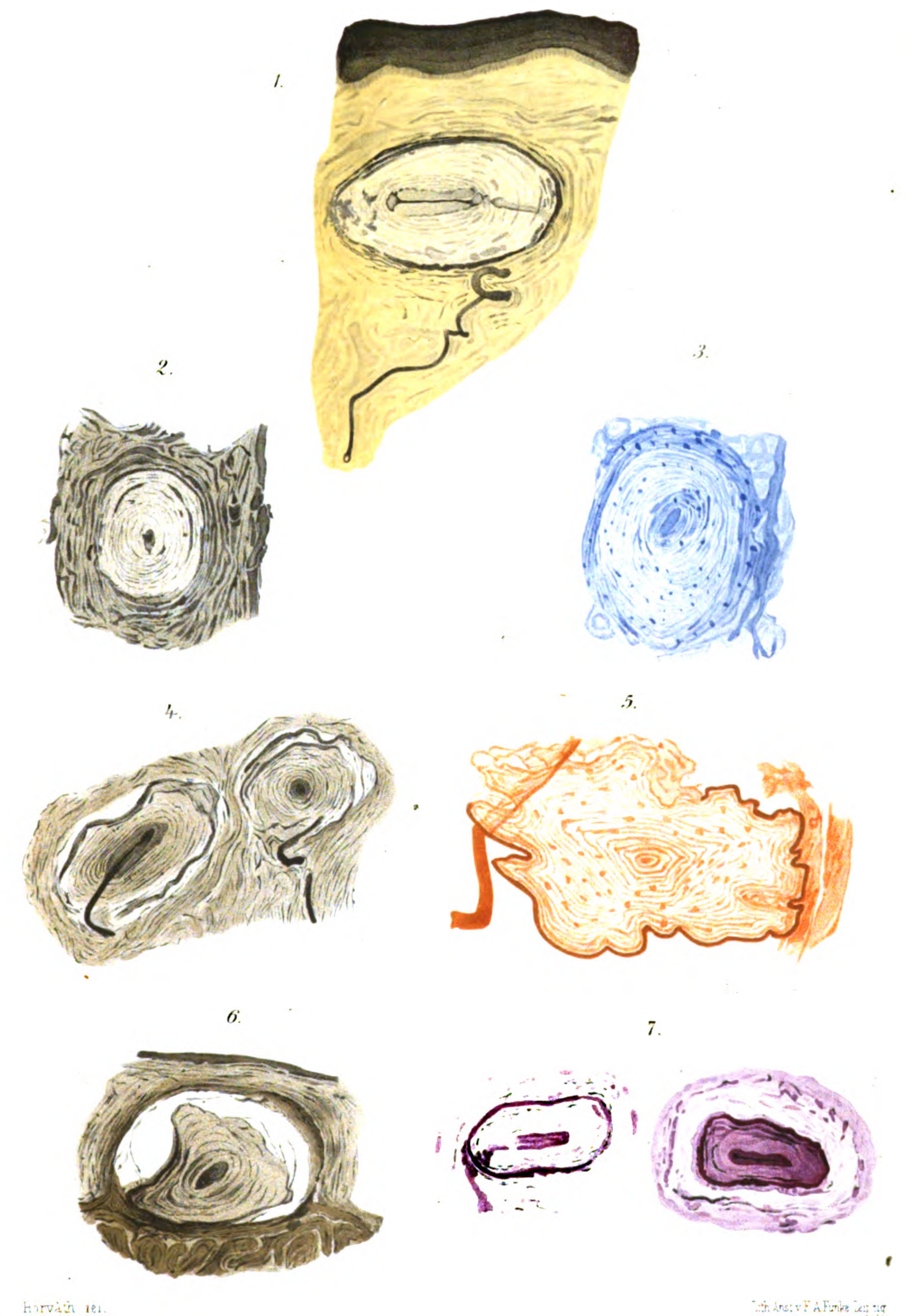
Am schwersten ist die Entscheidung der Frage bezüglich des Cocains. Die ausserordentliche Diffusionsfähigkeit des Cocains ist bekannt; bezüglich der Localwirkung kann die Anaemie als begünstigend angesehen werden. Die Diffusion des Cocains wird durch die anatomischen Verhältnisse der HERBST'schen Körperchen nur begünstigt so dass das Cocain die Einwirkung auf die Nerven in erster Reihe in diesen Körperchen ausübt. Ob es während der Strömung durch diesen Körper in demselben directe Veränderungen bewirkt, darüber dürften vielleicht die nach der BINZ'schen Methode angestellte Versuche und deren Histologie Aufklärung ertheilen. Die dem lebenden Thier entnommene Haut und Stücke des Mesenterium wurden in Cocainlösung gelegt; das Cocain durchtränkte langsam das Gewebe, in welchem von einer Circulation, von Circulationsstörungen gar keine Rede sein konnte. Das Eindringen des Cocains in das Gewebe documentirt sich auch hier in einem anatomischem Bild, dessen Character auch qualitativ vollkommen mit dem anatomischen Character der intraparenchymatösen Cocainwirkung des lebenden Thieres übereinstimmt. Das graduelle Abweichen zwischen beiden entspricht dem langsameren und geringeren Eindringen des Cocains in das Gewebe und möglicherweise auch dem Umstande, dass der andere Factor, welcher die Veränderung des anatomischen Bildes bewirkt, nämlich die Circulationsstörung fehlt. Auf Grund dessen glauben wir bei in Anbetrachtnahme des oben erörterten nicht fehl zu gehen, wenn wir die Cocainwirkung analog der bekannten Curarewirkung auch als chemisch erklären.

Budapest, 4 Februar 1898.

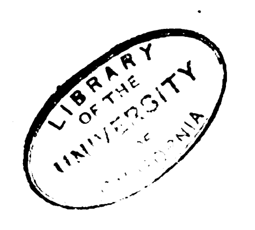
Tafelerklärung.

1. Normales Herbst'sches Körperchen des Entenschnabels. Mit Osmium behandeltes Praeparat. Reichert Oc. II. Obj. 6. Längsschnitt.
2. Norm. Herbst'sches Körperchen des Entenschnabels. Mit Osmium behandeltes Praeparat. Reich. Oc III. Obj. 6. Querschnitt.
3. Norm. Vater-Pacini'sches Körperchen des Katzenmesenteriums. Mit Gentianaviolett gefärbtes Praeparat. Zeiss Oc. III. Obj. C. Querschnitt.
4. Herbst'sches Körperchen des mit Cocain anaesthesirten Entenschnabels. Mit Osmium behandeltes Praeparat. Reichert Oc. IV. Obj. 6. Längs- und Querschnitt.
5. Vater-Pacini'sches Körperchen des mit Cocain anaesthesirten Katzenmesenteriums. Nach einem mit Bismarckbraun gefärbten Praeparat. Reichert Oc. III. Obj. 3. Querschnitt.
6. Herbst'sches Körperchen des mit Aethylchlorid anaesthesirten Entenschnabels. Mit Osmium behandeltes Praeparat. Reichert Oc. III. Obj. 6. Querschnitt.

. Herbst'sches Körperchen des mit Carbol anaesthesirten Entenschnabels. Goldchloridpraeparat. Reichert Oc. III. Obj. 3. Längsschnitt.



Horváth del. Lith. Anst. v. F. A. Funke, Leipzig



ARBEITEN AUS DEM PHARMAKOL. INSTITUTE DER UNIV. ZU BUDAPEST
(PROF. A. VON BÓKAY).

Ueber die Wirkung einiger Herzgifte auf die Herzganglien

(Mit einer Tafel)

VON

Dr LADISLAUS DEUTSCH UND Dr BÉLA KONRAD.

In den letzten Jahren richteten die Forscher immer mehr und mehr ihr Augenmerk auf jene structurellen Veränderungen des thierischen Organismus, welche durch Arzneimittel oder Gifte hervorgebracht werden; so führten vorzüglich die mittels der NISSL'schen Methode an Nervenzellen angestellten Untersuchungen zu interessanten Ergebnissen. NISSL (1) selbst wies unter dem Einflusse von Arsen, Blei, Phosphor und Alcohol, SARBÓ (2) bei Phosphor- und Antimon-, SCHAFFER (3) bei Blei-, Arsen- und Antimon-, PANDI (4) bei Brom-, Cocain, Nicotin- und Antipyrin-, VAS (5) bei chronischer Nicotin- und Alcohol-, DEHIO bei acuter Alcohol-, POLLATSEK und OESTERREICHER (6) bei chronischer Alcoholvergiftung Veränderungen in den Nervenzellen nach.

Unter den älteren Beobachtern erwähnen wir BINZ (7), der eben dem Thierkörper entnommene Gehirntheile einerseits der Wirkung von 0.6 % ClNa-Lösung, anderseits aber der Einwirkung von Chloralhydrat, Chloroform, Iod, Brom, Ozon und Aether aussetzte, und bei letzteren eine Dunkelfärbung und Trübung des Zellleibes und des Kernes feststellte. WINOGRADOW (8) fand in zwei Fällen von Chloroformtod eine Anhäufung von Albuminkörnchen in den Herzganglienzellen. Auch wir (9) vermochten im Jahre 1895 in einem Falle von Chloroformtod in den Herzganglien-

(1) Siehe Literaturangabe am Schluss.

zellen mittels der NISSL'schen Methode ausgesprochene Degenerationen nachzuweisen, wo aber nicht zu entscheiden war, ob dieselben nicht in Folge einer schon früher bestandenen, hochgradigen Lungenaffection entstanden waren. KASOWSKY (10) beschrieb bei acuten Säurevergiftungen eine mit Carmin-, Haematoxylin- und Safraninfärbung nachweisbare Degeneration in den Herzganglienzellen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den, durch einige Herzgifte verursachten Veränderungen der Herzganglienzellen.

Es erschienen wohl vor einiger Zeit interessante Arbeiten von HIS jr. (11), dann hauptsächlich von KREHL u. ROMBERG (11) über die Herzganglien, deren motorische Natur von den genannten Autoren entschieden bezweifelt wird. Obgleich wir hierüber über eigene Experimente nicht verfügen, müssen wir uns doch der Ansicht jener Physiologen anschliessen, welche in den Herzganglien peripherische motorische Centren des Herzens erblicken. Diese Meinung ist heute noch ebenso die herrschende, als früher, da die experimentellen und embryologischen, grössten Theils aber speculativen Argumente, auf die sich die Leipziger Schule stützt, sich nicht als einwandsfrei erwiesen haben. Es sprechen eben noch zu viel Experimente für die motorische Function der Herzganglienzellen. — Dies zur Rechtfertigung dieser Arbeit.

Unsere Untersuchungsmethode war hauptsächlich die NISSL'sche Färbung, welche in die feineren structurellen Verhältnisse der Zelle einen tiefen Einblick gewährt. Die Methode ist bekanntermassen in 3 Modificationen angegeben (1), wir bedienten uns nur der letzten, einfachen Modification, da die zwei früheren nicht immer constante Resultate geben. Die Organstücke — womöglich nicht über 3—4 Millimeter dick — bleiben 2 Tage lang in absolutem Alcohol, dann 12 Stunden in Aetheralcohol, 12 Stunden in dünnflüssigem, 6 Stunden in dichtem Celloidin, nachher werden sie in Celloidin eingebettet und vom 80 % Alcohol aus geschnitten.

Die *sehr feinen* (2) Schnitte kommen nun in die bis zur Bläschenbildung

(1) Die Methoden sind in allen neueren Lehrbüchern der Histotechnik beschrieben. NISSL gab seine 3. Methode im Centralbl. f. Neur. u. Psych. 1894, bekannt; da aber die Benützung des von NISSL gepriesenen Benzin-Colophoniums als Einschlusmittel das Verfahren ziehmlich erschwert, bedienten wir uns des Xylol-Canadabalsams. Die betreffenden Präparate sind noch heute — nach 2 Jahren — unverändert.

(2) Das Schneiden gelingt nur dann sehr gut, wenn das subpericardiale Fettgewebe vollständig durch das Celloidin substituirt ist.



erhitzte, und von der Flamme entfernte Methylenblaulösung(1), und bleiben bis zum Erkalten derselben darinnen, dann wird die überschüssige Farbe in 10 % Anilinalcohol entfernt, bis die Schnitte licht himmelblau werden. Aus der Anilinalcohollösung werden die Schnitte mittels Spatels auf den Objectträger gebracht, mit Cajeputoel aufgehellt, mit Filtrierpapier getrocknet und in Xylolcanadabalsam eingeschlossen.

Die Methode ist ziemlich einfach; misslingen die Präparate, so ist hauptsächlich in zwei Momenten gefehlt worden : *a)* beim Differenziren, *b)* beim Aufhellen. Die Differenzirungszeit (10 Sec.—1 Min.) muss experimentell erprobt werden : sie variert nach der Dicke der Schnitte zwischen 20 Secunden und einer Minute. Was aber das Aufhellen betrifft, machten wir die Erfahrung, dass, wenn die Schnitte vor dem Cajeputoel — wenn auch nur auf einen Augenblick — *ganz* lufttrocken geworden, die Stuctur sofort verschwommen wird. Die Schnitte müssen demnach im Momente des Aufhellens noch ein wenig Anilinalcohol enthalten.

Wie bekannt, werden nach der Nissl'schen Methode im centralen Nervengewebe die Nervenzellen und die Cylinderzellen des Centralkanals, wie auch die Gliakerne mehr oder weniger intensiv tingiert. In Herzschnitten färben sich die Ganglienzellen und die subpericardialen Muskelzüge stark, die Bindegewebs- und Muskelkerne schwächer.

Als Versuchsthiere wählten wir Hunde, daher wir zuvörderst die normalen Herzganglien des Hundes besprechen wollen.

Die zu Untersuchungen geeigneteste Stelle ist der hintere Theil der Vorhofsscheidewand : jene, einem aufrechtstehenden Prisma nicht unähnliche, im Durchschnitte dreieckige Partie derselben, welche beiderseits von den, das Septum Atriorum mit der hinteren Vorhofswand verbindenden Muskelzügen, rückwärts aber vom Epicard begrenzt wird, und mit Fettgewebe erfüllt ist. In diesem Fettgewebe fanden wir beim Hunde stets sehr zahlreiche Ganglien. Auch in Serienschnitten eines menschlichen Embryos erwies sich diese Stelle als die an Ganglien reichste.

Die Ganglienzellen sind meistens in wohl begrenzten Anhäufungen — Ganglien — zu finden, und zwar im subpericardialen Fettgewebe, knapp unter dem Pericard, seltener zwischen den Muskelzügen; sie sind im Durchschnitte rundlich, oder oval. Oft sahen wir im Schnitte auch die zum Ganglion hinziehenden Nervenstämme. Die Grösse der einzelnen Ganglienzellen ist verschieden, sie variiert zwischen 20—40 μ; der Form

(1) B patent Methylenblau Merck 3.75 gr., Sapo Venetus 1.75 gr. gelöst in 1 Liter Wasser.



nach sind dieselben rundlich, oder oval, manchmal spindelförmig. Jede Zelle besitzt eine bindegewebige Scheide, welche innen mit einer einzigen Schichte von spindelkernigen Endothelien ausgekleidet ist. Beim Hunde ist der Raum zwischen der Zelle und der Scheide, der sogenannte pericelluläre Raum, immer äusserst enge, spaltförmig.

Das Protoplasma der mit Carmin oder Haematoxilin tingierten Zelle ist als feinkörnig, beinahe homogen zu bezeichnen. Nach gelungener NISSL'scher Färbüng ist das Bild der meisten Zellen ein folgendes : Das Protoplasma ist ungleichmässig tingiert, indem gefärbte Körnchen — Chromatin — in eine kaum gefärbte Grundsubstanz — Paraplasma — gelagert erscheinen. Das Chromatin bildet feine, ungleiche Körnchen, welche um den Kern herum eine dichtere Zone bilden, gegen die Peripherie aber immer an Zahl abnehmen; an der Peripherie finden wir stets einen mehr oder minder vollständigen Chromatin-Ring, dessen einzelne, ziemlich grosse Granula bei minderer (400 facher) Vergrösserung compact erscheinen, bei Anwendung guter Immersionssysteme aber als dichte Anhäufung kleiner Pünktchen unschwer erkennbar sind. In der Mitte des Zellleibes, zwischen den beiden — perinucleären und peripherischen — Ringen sind die Körnchen gleichmässig klein, sie sind aber nicht überall ganz gleich vertheilt, so dass wir das Protoplasma nicht als « feinkörnig » sondern « feinflockig » bezeichnen können. Grosse Chromatingranula sind in der Mitte der normalen Zelle *nie* zu sehen. Das Paraplasma ist hell, und ist gegen den Zellkern nicht immer scharf abgegrenzt. Dieser liegt meistens excentrisch auf einer Seite des Zellenleibes; ist ganz hell, oder nur schwach gefärbt; im Kerne finden wir stets einen, oder mehrere (3—5), ungleich grosse (1—1 ½ μ), sehr dunkel gefärbte Nucleolen. Manche Zellen besitzen 2 Kerne.

Wir bemerken, dass wir in unseren Präparaten ausser diesen, eben beschriebenen grossen, auch kleine (8—10 μ) Ganglienzellen gefunden haben, und zwar — seltener — zwischen grossen Zellen, öfters aber zu kleinen Ganglien vereint, oder zwischen Nervenfasern eingesprengt; dieselben sind rund, meistens aber länglich, spindelförmig, und stets intensiv gefärbt. Ihr ganz regelloses Chromatin wird von einigen (3—4) grossen, confluirenden Schollen gebildet. Diese Gebilde unzweifelhaft gangliöser Natur sind bisher von den Forschern wenig beachtet worden, und konnten auch wir von ihrer Bedeutung uns keinerlei Meinung schaffen (1).

(1) Beim Frosche (RANVIER : *Traité d'Hist.*, 1882), und beim Kaninchen (VIGNAL, Ref HOFFMANN-SCHWALBE, 1881, X, 1. Abth.) sind die Herzanglienzellen von zweierlei

In vielen Ganglien sind ausser diesen, von uns als typisch betrachteten Zellen auch kleine, kernlose, grob oder feinkörnige Gebilde zu finden, von welchen durch Serienschnitte nachzuweisen war, dass dieselben als abgeschnittene Zelltheile zu bezeichen sind.

Die beschriebene typische Structur der Herzanglienzelle des Hundes ist der Structur der betreffenden menschlichen Zellen ausserst ähnlich, nur besitzen diese den perinucleären Chromatinring nicht. Ganz ähnlich ist auch die von VAS (5) angegebene Structur der Sympathicus Zellen.

Von pathologischen Veränderungen der Herzganglien berichten mehrere Beobachter. IWANOWSKY (12) beschrieb in einem Falle von Typhus exanthematicus eine trübe Schwellung, PUTJATIN (13) bei Herz- und Aorta-erkrankungen interstitiale Entzündung, sowie auch pigmentöse und fettige Entartung, WASSILIEFF (14) bei Lyssa ein Oedem des pericellulären Raumes, WINOGRADOW (8) in mehreren Fällen von infectiöser Pneumonie eine trübe Schwellung der Zellen, OTT (15) sah bei chronischen Herz- und Nierenleiden, dann bei Infectionskrankheiten theils eine Wucherung des Bindegewebes, theils eine parenchymatöse Degeneration, CSILLAG (16) in Beriberifällen fettige Entartung. Endlich wies ROMBERG (17) bei einigen Infectionskrankheiten Veränderungen geringeren Grades nach.

Als Färbemittel bedienten sich alle Autoren bisher des Carmins und des Haematoxylins.

Von experimentellen Arbeiten sei hier STATKEWITSCH (18) genannt (Inanition); was aber Vergiftungen betrifft, vermochten wir in der Literatur ausser zwei älteren Chloroformfällen von WINOGRADOW (8) (Körnchenbildung) nur die Arbeit KASOWKY's (10) ausfindig zu machen. Dieser Autor beschreibt bei acuten Mineralsäurevergiftungen in den mit Safranin, Carmin und Haematoxylin tingierten Zellen parenchymatöse Schwellung, Zellnecrose, Vacuolisation der Kerne und des Protoplasmas, sowie Hydrops der pericellulären Scheide.

Wir verfügen über einige Fälle von Digitalis-, Atropin- und Muscarinvergiftungen.

A. *Digitalis.*

In unserem Versuch gaben wir dem 8.5 kg. schweren Hunde (Puls 70—80)

Art : von spinalem, und sympathischem Typus. Die spinalen sind beim Frosche spindelförmig und bipolar, die sympatischen birnenförmig, und besitzen einen spinalen und einen geraden Fortsatz. Beim Kaninchen sind die spinalen Zellen einkernig, die sympathischen zweikernig.



zuvorderst in 3 Tagen 3 cc. der officiellen Tinctura Digitalis (2 mal täglich à 1/2 Pravaz subcutan), sahen aber keine Wirkung, anderseits hätte sich der Versuch durch die mit einverleibte nicht unbedeutende Alcoholmenge nicht als einwandsfrei erwiesen. Deshalb verabreichten wir dem Thiere 9 Tage lang ein aus 1—5 gr. fol. digit. frisch bereitetes Infus mittels einer Magensonde; der Puls ging hierauf auf 60—62 herunter. Da aber das Thier sich auch gegen diese grosse Dosis alz ziemlich refractär erwies, gingen wir auf das Digitalin über; wir gaben vom Digitalinum gallicum Nativelle, das hauptsächlich aus Digitoxin besteht, in ein wenig Alcohol, dann in Wasser aufgelöst, innerhalb 20 Tage dem Thiere 18.6 cgr. subcutan, und zwar gelangten wir allmählig steigend von 1 Milligramm bis zur einmaligen Dosis von 5 cgr. Nach 20 Tagen war die Pulszahl wieder erhöht, 110—120, sehr arhytmisch, klein, weich, ungleich. In diesem Stadium der Vergiftung tödteten wir den Hund durch Verblutung.

Das Septum atriorum wurde gehärtet, geschnitten und nach der beschriebenen Weise gefärbt.

In den Präparaten haben wir bedeutendere, von der Norm abweichende structurelle Verschiedenheiten nicht gesehen; hie und da war das Chromatin des Zellleibes um einen Gedanken unregelmässiger, und von etwas gröberer Körnung. Die Contouren der Kerne waren etwas schärfer. Diesen geringen Abweichungen konnten wir keinerlei pathologische Bedeutung zuschreiben.

Da wir dem Thiere Digitalis in grosser Menge und lange Zeit hindurch gegeben hatten, und der Hund evidente Zeichen der Herzvergiftung dargeboten hat, können wir auf Grund des negativen histologischen Befundes mit Sicherkeit schliessen, dass in Folge der Digitalisvergiftung keine Veränderung der Herzganglienzellen stattfinden müsse. Dies würde auch in jener Anschauung vieler Pharmacologen einige Stütze finden, dass die Angriffsstelle des Digitalis der Herzmuskel selbst ist.

Den sicher positiven Befund einer intacten Structur der Herzganglien bei nachgewiesener Vergiftung mit einem zweiten Versuch zu kontrollieren ersahen wir für überflüssig.

B. *Atropin. 2 Versuche.*

I. Im ersten Versuch verabreichten wir einem 9.4 kg. schweren Hunde in 18 Tagen 2.56 gr. Atropinum sulfuricum subcutan, indem wir von 2.5 Milligrammen allmählig bis zu einer Dosis von 1 gr. stiegen. Verblutungstod. Am Anfange des Versuches war die Pulszahl 75—80, am 7. Tage war dieselbe 140, am 16. Tage 210, sehr arhytmisch, und blieb auch in diesem Zustande bis zum Tode des Thieres. Die Pupillen waren wohl ad maximum erweitert, aber Symptome einer cerebralen Erregung wurden nicht beobachtet. Die Vergiftungssymptome waren demnach, vorzüglich von Seite des Herzens, sichere; dass aber das Thier die kolossale Dosis von 1 gr. Atropin vertragen hatt, ohne zu verenden, muss unbedingt auf Rechnung der durch die allmählige Steigerung der Giftdosis erworbenen Giftimmunität gesetzt werden. Beträgt ja nach



Vogl-Bernatzik (19) die tödtliche Dosis des Atropins etwa 8 cgr. pro kg. Thier, sie wäre demnach in unserem Falle ungefähr 80 cgr. gewesen.

II. Ein Hund von 5.1 kg. erhielt in 5 Tagen 135 cgr. Atropin subcutan; die erste Dosis war 5 cgr., die letzte, nach welcher das Thier verendete, 60 cgr.; am letzten Tage bot dasselbe das typische Bild der Atropinvergiftung dar: weite Pupillen, Beschleunigung der Herzaction, cerebrale Erregungssymptome stellten sich ein, als Herumlaufen, Unruhe, dann sich Herumwälzen, endlich klonische Krämpfe, ad finem allgemeine Depression.

Im ersten Falle war der Herzmuskel gänzlich intact. Die nach Nissl gefärbten Herzganglien boten folgendes Bild. Die Ganglienzellen sind im Vergleich zu der Norm vergrössert. Die Chromatinstructur weicht von der normalen in den meisten Zellen ab; der peripherische dichte und dunkle Chromatinring ist nämlich überall zu finden, nicht aber, oder nur hie und da der perinucleäre. Das intracelluläre Chromatin bildet vielmehr sehr feine, ziehmlich dicht aneinander gedrängte, gleichmässig vertheilte Körnchen, welche das Paraplasma fast vollständig verdecken. Das Innere der Zelle ist hierdurch weniger transparent, trübe. Der Zellkern lagert meistens in der Mitte der Zelle, er ist ganz ungefärbt, hell, durch scharfe Contouren vom Zellplasma abgegrenzt; die Nucleolen sind normal.

Im zweiten Falle waren einige subpericardiale Blutaustritte, sowie im osmierten Herzmuskel hie und da Fetttröpfchen nachweisbar. In den nach Nissl gefärbten Präparaten waren bedeutende Veränderungen der Ganglien ersichtlich. Distincte Chromatingranula sind kaum, oder nicht zu sehen; das Protaplasma ist in den meisten Zellen trübe, undurchsichtig, doch nicht homogen, sondern eher « wolkig »; der peripherische Ring ist erhalten. Das Protaplasma dieser Zellen ist meistens ziemlich dunkel. Der Kern ist nicht scharf contouriert, der Nucleolus scharf gezeichnet. Ausser diesen Zellen fanden wir auch solche, die jenen des I. Atropinversuches entsprachen, wo nämlich die Chromatinkörner wohl gedrängt, aber noch zu sehen waren, und die Zelle deshalb weniger transparent erschien. Wir begegneten auch — wohl äusserst selten — solchen Zellen, welche mit allem Rechte als normal zu bezeichnen waren. Die übergrosse Mehrzahl der Zellen war jedoch in beiden Versuchen, wie beschrieben, verändert.

Die Veränderungen des I. Atropinversuches bilden wahrscheinlich das erste Anfangsstadium von jene, welche im II. Versuch nachzuweisen waren. Dort vertheilt sich das Chromatin diffus im Paraplasma und verursacht hiedurch das Bild der als parenchymatöse Degeneration oder trübe Schwellung bekannter Veränderung; hier ist das Plasma fast homogen, das Chromatin im Verschwinden. Diese letztere Degeneration



wurde schon von vielen Autoren an verschiedenen Arten von Nervenzellen als Folge mancher Krankheiten und Vergiftungen erkannt.

C. *Muscarin. 2 Versuche.*

I. Wir spritzten einem Hunde von 7.2 kg. Gewicht in 16 Tagen zusammen 30.5 cgr. Muscarin unter die Haut; von der Anfangsdosis von 1 mgr. ausgehend stiegen wir langsann bis auf 14 cgr. hinauf. Da unser Muscarin am 16. Tage, wo die Pulszahl schon auf 40—45 gesunken war, zufallsweise unbrauchbar geworden war, mussten wir mit der Vergiftung 10 Tage lang aussetzen. Hiernach stiegen wir von 5 cgr. in 5 Tagen auf eine Dosis von 30 cgr., und gaben dem Thiere zusammen wieder 80 cgr. Muscarinum purum Merck (nach Zusatz einiger Tropfen von HNO_3 in Wasser gelöst). Die Pulszahl, welche in den 10 Tagen auf die Norm gestiegen war, sank neuerdings auf 46, und wurde das Thier nach der Dosis von 30 cgr. getödtet.

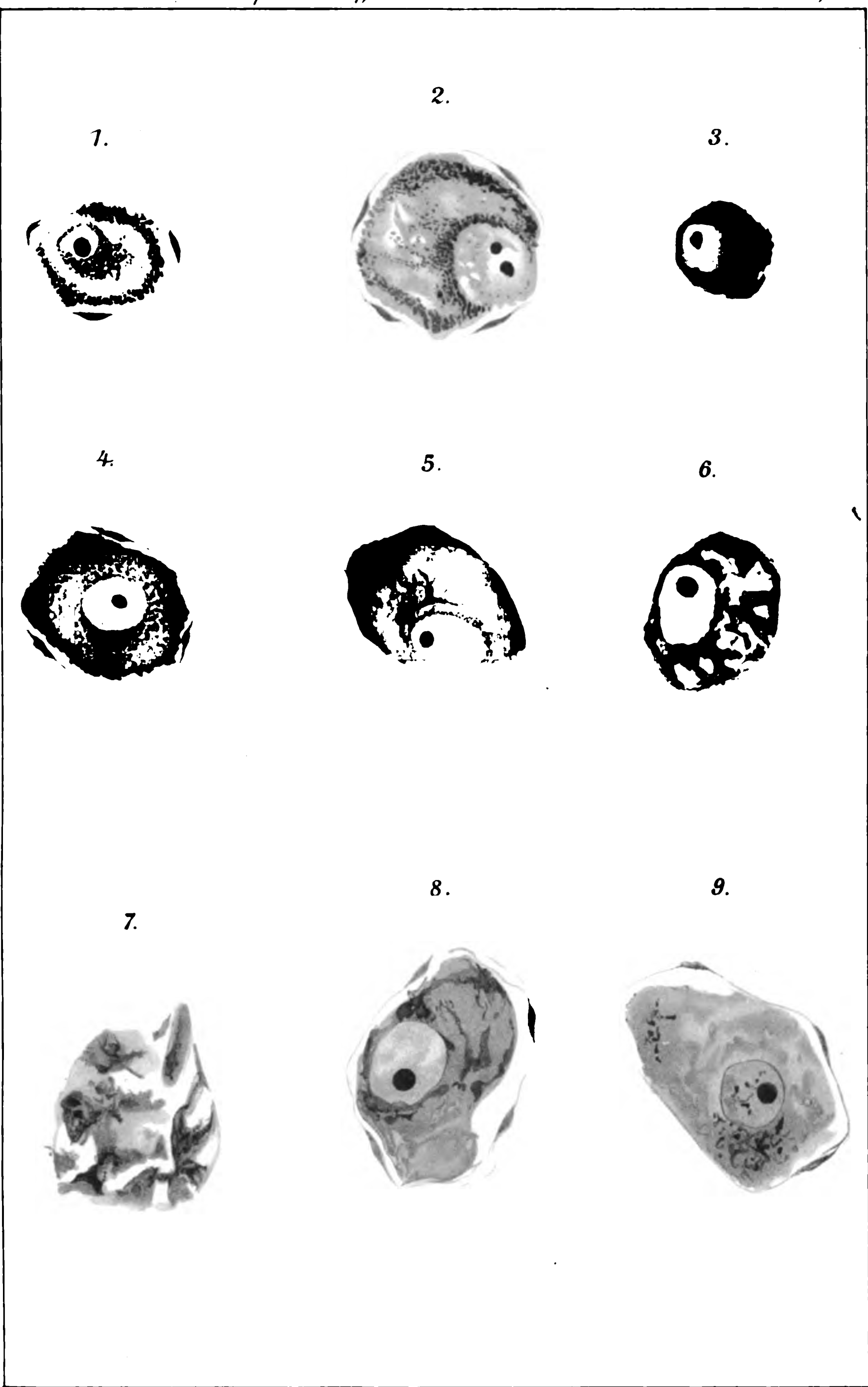
II. Ein 6 kg. schwerer Hund erhielt 2 nacheinander folgende Tage 20—20 cgr. Muscarin. Am 3. Tage bot das Thier die bekannten schweren Depressionssymptome der Vergiftung dar, es bekam noch 25 cgr. und verendete einige Stunden später spontan.

Der Herzmuskel war in beiden Fällen normal.

Im Falle Nr I. war in den nach NISSL gefärbten Schnitten eine ganz eigenartige, von der Norm abweichende Chromatinstructur der Ganglienzellen nachweisbar. Das Chromatin bildet nämlich keine Körnchen, sondern ziehmlich grosse compacte Schollen; auch der peripherische Chromatinring besteht nicht aus eng aneinander gedrängten Körnchen, er ist vielmehr aus kleinen compacten Schollen gegliedert. Das intracelluläre Protoplasma besteht auch aus grossen, compacten dunkel gefärbten Chromatinschollen, die isoliert lagern, und dann lebhaft an die bekannte chromatische Structur der spinalen, grossen Vorderhornzellen erinnern, oder aber sie confluieren mittels unregelmässiger Fortsetzungen, wodurch dann helle, den Anschein von Vacuolen darbietende Paraplasmaflecke begrenzt werden. Es ist ganz natürlich, dass insofern das Innere der Zelle auch von Schollen erfüllt erscheint, der peripherische Chromatinring nicht so deutlich ist, als in der Norm. In manchen Zellen ist das Chromatin zu auffallend grossen, regellos confluierenden Massen geworden (Fig. 7).

Die eben beschriebenen Veränderungen, die den Zellen ein schon mit geringer Vergrösserung bemerkbares, eigenthümlich « buntes » Aussehen verleihen, sind so allgemein, dass dieselben oft in sämmtlichen, etwa 15—20 Zellen eines grossen Ganglions nachweisbar sind.

Im Falle Nr II. ist die Mehrzahl der Zellen ausgesprochen degeneriert; im Ganzen sind jedoch die Veränderungen jenen des II. Atropinfalles nicht unähnlich. Das Protaplasma ist fast homogen, wenig gekörnt, eher wolkig; der peripherische Chromatinring fehlt meistens, oder bildet



Del. L. Deutsch.



er einen schmalen Saum. In einigen Zellen, wo die Chromatinstructur noch einigermassen erhalten erscheint, ist die im I. Muscarinversuch beschriebene Art der Chromatinveränderung genug deutlich angedeutet, nur muss das Paraplasma als weniger hell bezeichnet werden. Dunkler ist auch der Kern, dessen Contouren öfters nicht scharf erscheinen.

Die im ersten Muscarinfall beschriebene Veränderung entspricht ungefähr der « scholligen Zerklüftung », welche PANDI (4) und BECK (20) an Vorderhornzellen beschrieben haben. Allerdings wendete gegen ihre Bilder FARKAS (21) ein, dass dieselben nicht selten auch in normalen, intacten Vorderhornzellen zu finden wären. Da aber die Herzganglienzellen unter normalen Verhältnissen eine sehr feine Körnelung zeigen, müssen wir die von uns beschriebene Veränderung, als eine unbedingt pathologische kennzeichnen.

Endlich gedenken wir noch jener Veränderung, welche in dem II. Atropin- und im II. Muscarinversuch ziemlich oft nachzuweisen war : es ist die Vergrösserung des pericellulären Raumes, wodurch die Zelle ganz asymmetrisch retrahiert erscheint. Manche Autoren, OTT (15), WASSILIEFF (14), KASOWSKY (10), halten dafür, dass dies Bild durch das Oedem des pericellulären Raumes verursacht wird, in welchem ja OTT auch Leucocyten gesehen haben will. Da aber dieser pericelluläre Spalt bei mancher Härtungsweise (Chromsäure) immer breit wird, anderseits aber bei der von uns angewendeten Methode stets blos einen schmalen Spalt vorstellt, wären wir geneigt in dem pericellulären Raum nur den Ausdrück der Zellretraction zu erblicken. Da wir aber bei gleichgebliebener Methodik grosse Spalträume nur bei den am meisten veränderten Zellen sahen, dürfte denselben unseres Erachtens nach doch einige pathologische Bedeutung zukommen. Die Annahme einer grösseren Retractibilität der degenerierten Zellen — was mit anderen Worten einen grösseren Wassergehalt bedeutet — wäre vielleicht nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen wollen wir folgendermassen zusammenfassen :

1.) In den Herzganglienzellen des normalen Hundes ist mittels der NISSL'schen Methode eine eigenartige Chromatinstructur nachweisbar.

2.) Diese Structur erleidet in Folge von einigen Herzgiften eine Veränderung.

3.) Digitalis verursacht keine Veränderung derselben.

4.) Bei Atropinvergiftung vertheilt sich das Chromatin diffus im



Paraplasma, wobei der Kern besser sichtbar wird. Bei intensiverer Vergiftung wird der Zellleib homogen, und weniger transparent.

5.) Die Muscarinvergiftung ist durch eine schollige Zerklüftung des Chromatins gekennzeichnet; das Bild bei hochgradiger Muscarinvergiftung ist demjenigen der hochgradigen Atropinvergiftung analog.

6.) Der pericelluläre Spalt vergrössert sich bei grösseren Degenerationen in Folge von einer Retraction des Zellleibes.

7.) Ob die erwähnten Initial-Veränderungen für die einzelnen Herzgifte charakteristisch sind, und ob dieselben als morphologischer Ausdruck der betreffenden toxischen Wirkung gelten können, lassen wir vorderhand dahingestellt.

Zum Schlusse sei es uns gestattet Herrn Professor ARPAD V. BÓKAY für das warme Interesse, und für die vielfach anregende und fördernde Unterstützung, die er der vorliegenden Arbeit entgegengebracht hat, unsern aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

(1) NISSL : *Ueber experimentell erzeugten Veränd.* Bericht d. 48 ord. Versamml. d. psychiatr. Vereins d. Rheinprovinz. — (2) SARBÓ : Magy. orv. Archivum, 1892 (Ungarisch). — (3) SCHAFFER : Magyar orv. Archiv., 1893 (Ung.) — (4) PANDI : Magyar orv. Archiv., 1893 (Ung.). — (5) VAS : *Zur Kenntniss d. chron. Nicotin- u. Alc. Vergift.* Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 33. Bd. — (6) POLLATSEK u. OESTERREICHER : Magyar orv. Archiv., 1896 (Ung.). — (7) BINZ : Vorlesungen über Pharmacologie, 1884. — (8) WINOGRADOW : Wratsch, 1884. Cit. n. OTT ; s. Nr 15. — (9) DEUTSCH u. KONRAD : *Herzganglien beim Herzschlag.* Universitätspreisschrift. Manuscript. — (10) KASOWSKY : *Ueber Veränderungen in d. Herzgl. bei acuten Mineralsäurevergift.* Centrbl. f. allg. Path., 1894. — (11) HIS jr. : Arbeiten aus d. med. Klinik zu Leipzig, 1893. — (12) IWANOWSKY : cit. nach OTT. — (13) PUTJATIN : Virchows' Arch., 74. Bd. — (14) WASSILIEFF : cit. nach OTT. — (15) OTT : *Beiträge zur Kenntniss d. norm. u. path. Verhältnisse d. Gangl. des menschl. Herz.* Zeitschr. f. Heilk., 1888. — (16) CSILLAG : Wiener med. Blätt., 1891, 40. — (17) ROMBERG : *Erkrankungen d. Herzmuskels bei Typh., Scharl., Diphth.,* 1893. — (18) STATKEWITSCH : *Ueber Veränderungen d. Musk. u. Drüs., sowie d. Herzgangl. beim Hungern.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, 33. Bd. — (19) VOGL-BERNATZIK : Arzneimittellehre. — (20) BECK : Magyar orv. Archiv., 1894 (Ung.). — (21) FARKAS : Magyar orv. Archiv., 1894 (Ung.).

Budapest, 4 Februar 1898.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1.-2. Herzganglienzellen des normalen Hundes. NISSL'sche Färbung.
Fig. 3. Kleine Ganglienzelle des normalen Hundes.
Fig. 4. Herzganglienzelle aus dem I. Atropinversuch.
Fig. 5. Herzganglienzelle aus dem II. Atropinversuch.
Fig. 6.-7. Herzganglienzellen aus dem I. Muscarinversuch.
Fig. 8.-9. Herzganglienzellen aus dem II. Muscarinversuch.

Travaux du laboratoire de pharmacodynamie et de thérapeutique de l'Université de Gand.

15. Étude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale

PAR

O. DECROLY.

Introduction.

Depuis que l'on connait l'importance des produits microbiens dans l'étiologie des processus morbides, l'étude approfondie de leur action physiologique s'impose, d'autant plus qu'elle se rattache intimement à la grande question de l'immunité dont l'importance est trop évidente pour y insister.

Ainsi que le démontrent les nombreux travaux qui affluent de toutes parts sur cette question, ces produits microbiens, isolés d'abord par les bactériologistes morphologistes, ont été étudiés ensuite par les physiologistes et les chimistes. Tour à tour on s'est appliqué à déterminer les propriétés physiques et chimiques de ces substances bactériennes et à décrire les troubles anatomiques et fonctionnels qu'elles provoquent dans l'organisme animal. Seulement, les données établies jusqu'ici ne représentent que quelques pages de l'histoire de ces corps, intéressants à tant de points de vue. Il reste encore bien des lacunes à combler. Ainsi, leur nature est toujours indéterminée; malgré toutes les analyses et les réactions qu'on ait tentées, on n'a pu encore ni les isoler à l'état de pureté, ni leur assigner une place définitive; tout au plus a-t-on à ce sujet hasardé quelques hypothèses moins démontrées les unes que les autres. En vérité, on ne sait même pas si les propriétés physiques et chimiques qu'on leur a attribuées

dépendent d'elles-mêmes ou du menstrue qui les englobe. Récemment(1), on est même arrivé à leur contester une existence réelle en tant qu'individus chimiques, et à considérer la propriété toxique spécifique comme une manière d'être de la matière, comparable à l'état électrique ou magnétique.

Mais n'insistons pas sur ce point et disons que si les chimistes n'ont pu jusqu'ici classer ces substances extraordinaires, les bactériologistes et les physiologistes se servant du réactif si sensible qu'ils ont à leur disposition, l'organisme animal, sont arrivés plus loin que les premiers; ils sont parvenus à différencier, à caractériser les toxines, et le nom qu'elles portent d'ailleurs se rattache à leur action spéciale sur le corps vivant. Dans ce domaine on s'est attaché surtout à reconnaître les troubles fonctionnels et anatomiques que provoquent ces substances. La seule énumération des travaux qui ont été entrepris dans cette direction serait déjà trop longue. Outre ceux de BEHRING et de ses élèves sur les toxines et antitoxines tétanique et diphtérique, outre ceux de ROUX et YERSIN sur la toxine diphtérique qui font époque, citons les recherches de CHARRIN, ROGER et d'autres sur la toxine pyocyanique, de ROUX, VAILLARD, VINCENT, ainsi que les travaux de TIZZONI et CATTANI sur la toxine tétanique, et plus récemment enfin ceux de VAN ERMENGEM sur la botuline.

On peut en rapprocher aussi l'étude des propriétés de l'abrine et de la ricine par EHRLICH et celle du venin par CALMETTE, FRASER, PHISALIX et BERTRAND.

Toutefois, à notre connaissance, aucun expérimentateur n'a jusqu'ici étudié d'une manière spéciale l'influence de ces substances sur les échanges nutritifs, ni le mécanisme intime de cette influence. Nous signalerons en lieu et place les données éparses que nous avons recueillies à ce sujet dans la littérature déjà si vaste concernant les toxines et antitoxines. — Notre travail constitue donc les premières recherches systématiques dans cette direction. Il étudie en particulier l'action de plusieurs toxines et antitoxines sur la nutrition en général et spécialement sur l'élimination urinaire et fécale, c'est-à-dire sur les principales causes de la perte de poids observée dans les cas d'intoxication.

Nous nous sommes servi exclusivement du lapin; nos expériences consistent surtout à établir un équilibre nutritif aussi parfait que possible pour une ration donnée(2), puis à observer les variations qui se produisent

(1) V. CALMETTE et DÉLARDE : Ann. Inst. Pasteur, 1896, Déc., *Sur les toxines non microbiennes.* — GAUTIER : *Toxines microbiennes et animales,* 1896, p. 343.

(2) 50 gr. d'avoine et 200 gr. de carottes.



du côté des éliminations en question après injection d'une des toxines ou antitoxines dans des conditions variables.

Le dosage de l'urée a été fait par la méthode à l'hypobromite et dans beaucoup de cas celui de l'azote total des urines et des fèces par le procédé de Kjeldahl-Wilfart.

Le phosphore a été titré par la solution d'urane, avec la cochenille comme indicateur.

Quant au chlore et au soufre la détermination en a été faite, par le nitrate d'argent et le chromate neutre de potassium pour le premier, et par le chlorure de baryum et la pesée pour le second.

Les toxines employées sont les suivantes : la *tétanine*, la *botuline* et la *toxine diphtérique* auxquelles nous avons comparé l'action du *venin de cobra*.

Comme antitoxines nous avons essayé l'*antitétanine*, le *sérum antidiphtérique* et le *sérum antivenimeux*.

Après avoir déterminé les modifications nutritives globales que provoquent ces toxines et antitoxines, se posait pour nous la question de savoir, quelle est la genèse de ces modifications et quel organe ou fonction elles atteignent.

Dans ce but, nous avons recherché ce que devient en particulier le poison diphtérique après absorption, dans quel tissu il va se fixer.

Notre travail se divise ainsi en deux parties :

A. — Action sur les échanges nutritifs.

I. du *venin* et de l'*antivenin*.

II. de la *tétanine* et de l'*antitétanine*.

III. de la *botuline*.

IV. de la *toxine* et de l'*antitoxine diphtériques*.

B. (1) — I. Absorption par les tissus des *toxines* et *antitoxines* circulant dans le sang.

II. Toxicité des différents tissus après empoisonnement par les *toxines*.

(1) Cette seconde partie du travail sera publiée ultérieurement en collaboration avec I. Ronsse.



A. — Action des toxines et antitoxines sur les échanges nutritifs.

I. VENIN ET ANTIVENIN.

Venin. — Le venin que nous avons employé a été gracieusement mis à notre disposition par M. Calmette, directeur de l'Institut Pasteur, à Lilie, que nous prions de recevoir ici l'expression de notre sincère gratitude. Le liquide que nous avons reçu est une solution de venin de cobra renfermant

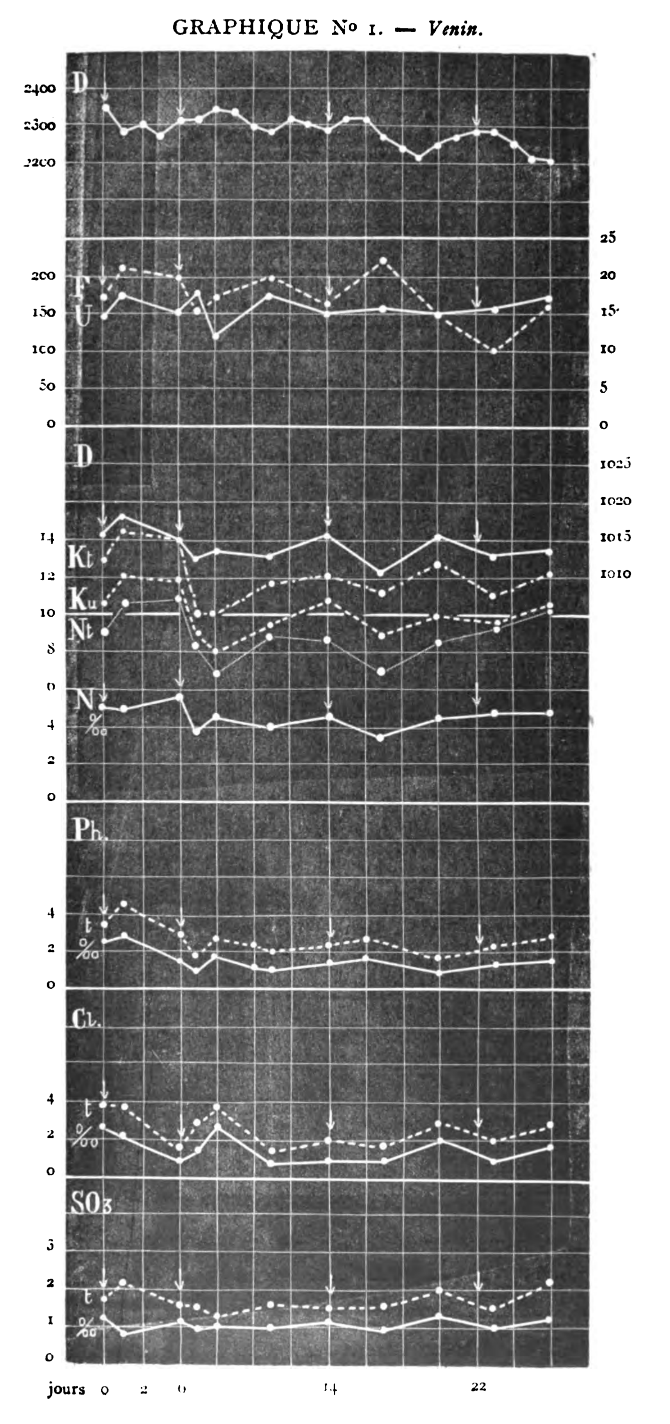
EXPÉRIENCE N° 1. — *Venin.*

JOURS	POIDS	Quantités urines	Quantités fèces	DENSITÉ	N Hypobromite ‰	N Hypobromite c.c.	N Hypobromite mllgs	N Kjeldahl U	N Kjeldahl F	N Kjeldahl Tot.	P_2O_5 (gr.) ‰	P_2O_5 (gr.) tot.	NaCl (gr.) ‰	NaCl (gr.) tot.	SO_3 (gr.) ‰	SO_3 (gr.) tot.	Injections	Observat.
	Moyennes																	
Avant	2360	147	17	1020	4900	718	898	1071	213	1284	2,45	0,36	2,6	0,39	1,23	0,19		
1	2293	175	21	1023	5000	875	1093	1200	240	1440	2,7	0,47	2,2	0,38	0,84	0,21	→ 0,1 mgr. venin p^r k° sol. Calmette au 10°.	
2	2304																	
3	2284	151	19	1021	5800	876	1095	1179	238	1417	1,7	0,26	1,0	0,15	1,15	0,17		
4	2312																	
5	2318	172	15	1018	3800	654	817	871	132	1003	1,1	0,19	1,6	0,27	0,97	0,16		
6	2345	129	18	1019	4400	567	709	813	186	999	1,9	0,24	2,9	0,37	1,01	0,13		
7	2327																→ Id.	
8	2292	183	20	1018	3900	714	892	974	210	1184	1,1	0,20	0,9	0,16	0,98	0,17		
9	2280																	
10	2326																	
11	2208	150	16	1021	4600	690	863	1068	149	1211	1,5	0,23	1,3	0,20	1,14	0,17		
12	2287																	
13	2320																→ Id.	
14	2320	152	23	1016	3700	562	703	890	264	1154	1,7	0,26	1,2	0,18	1,1	0,17		
15	2271																	
16	2243																	
17	2220	152	15	1021	4600	699	874	1026	246	1272	1,0	0,15	2,0	0,30	1,3	0,20		
18	2234																	
19	2275																	
20	2293	158	10	1019	4800	758	948	964	180	1144	1,4	0,22	1,3	0,21	1,0	0,16		
21	2256																	
22	2263																→ 0,15 mgr. par k°.	
23	2217	168	16	1019	4800	806	1008	1058	177	1235	1.7	0,29	1,7	0,29	1,3	0,22		
24	2202																	

dix milligr. de la substance par centim. cube. Sa toxicité, déterminée et controlée plusieurs fois par nous-même, correspond comme dose mortelle et par kilogr. de lapin à 0,2 de milligr.; c'est-à-dire que 0,2 de c.c. de la solution mère diluée au dixième amènent la mort en quelques heures chez cet animal. Disons en passant que le venin de cobra se différencie d'autres venins par son action surtout générale; il n'exerce pas l'action locale qui est si marquée pour la plupart de ces poisons. Administré à dose suffisante, surtout par voie intraveineuse, le venin de cobra comme

la plupart des poisons chimiques connus, peut tuer rapidement, en quelques minutes même.

GRAPHIQUE N° 1. — *Venin.*



On comprend qu'au point de vue spécial où nous nous sommes placé, cette intoxication rapide ne présente pas d'intérêt, attendu que les modifications nutritives intimes qui pourraient se produire n'ont pas le temps de se manifester extérieurement par des modifications dans les excréta analysés.

Le but poursuivi par nous imposait donc de produire l'intoxication chronique, soit sous l'influence d'une seule dose, soit par des doses

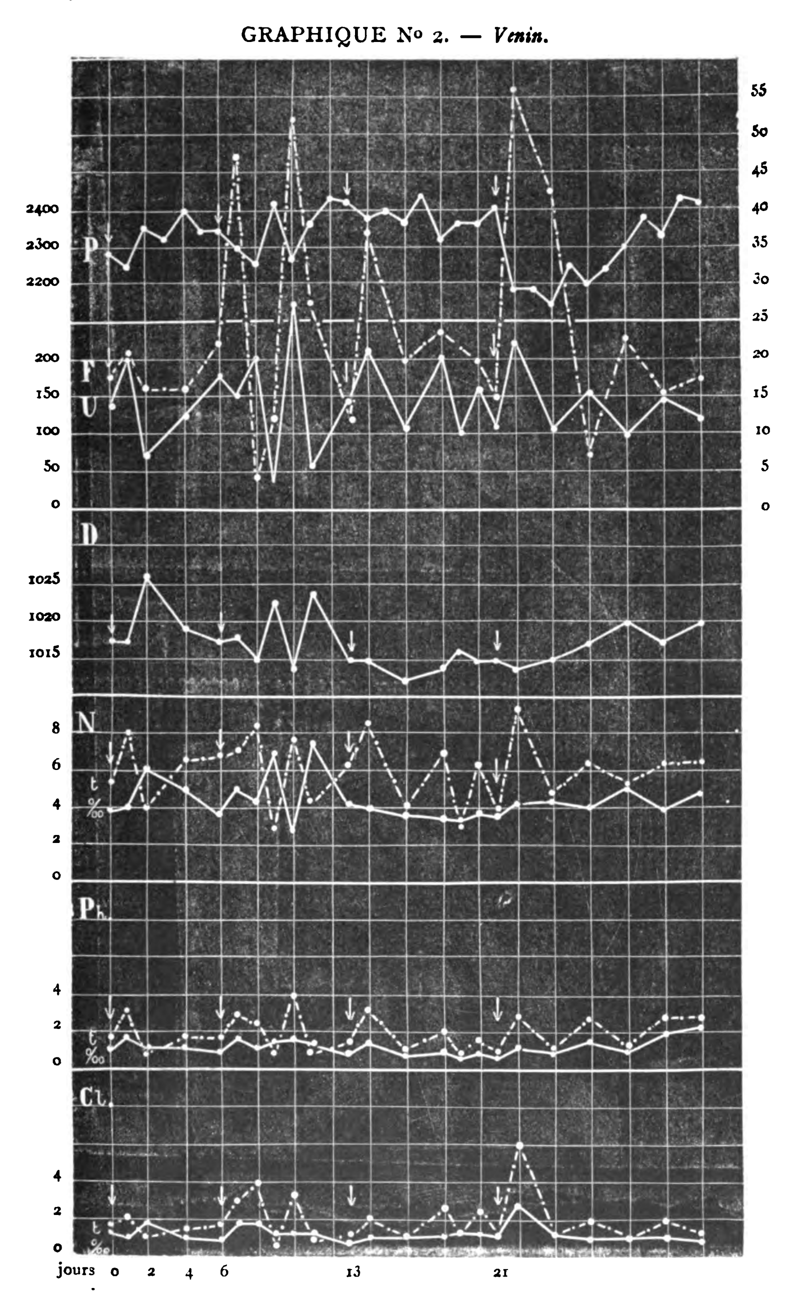
EXPÉRIENCE N° 2. — *Venin.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
Avant	2288	142	18	1017	3800	538	1,2	0,17	1,3	0,17		
1	2252	205	21	1017	4000	820	1,7	0,35	1,0	0,21	→ 0,1 mg. par kil.	
2	2363	68	16	1026	6000	408	1,0	0,07	1,8	0,12		
3 4	2320 2403	127	16	1019	5100	648	1,3	0,17	1,1	0,14		
5 6	2349 2352	182	22	1017	3600	655	1,0	0,18	1,0	0,18		
7	2297	151	47	1018	4800	725	1,8	0,27	1,9	0,29	→ Id.	
8	2264	200	5	1015	4200	840	1,2	0,24	1,9	0,38		
9	2421	40	13	1023	6800	272	1,4	0,06	1,2	0,05		
10	2268	273	52	1014	2800	764	1,5	0,41	1,2	0,33		
11	2374	56	27	1024	7600	416	1,4	0,08	1,2	0,07		
12 13	2429 2426	145	13	1015	4200	609	1,1	0,16	0,8	0,12		
14	2380	212	37	1015	4000	848	1,5	0,32	1,0	0,21	→ Id.	
15 16	2398 2369	111	20	1013	3700	411	1,0	0,11	0,9	0,10		
17 18	2436 2318	206	24	1014	3400	700	0,9	0,19	1,2	0,25		
19	2373	98	22	1016	3200	34	0,8	0,08	1,5	0,15		
20	2370	165	20	1015	3800	627	1,0	0,17	1,5	0,25		
21	2412	107	15	1015	3600	385	0,8	0,09	1,1	0,12		
22	2191	225	56	1014	4200	945	1,3	0,29	2,7	0,60	→ 0,15 mg. par kil.	Le lendemain, a laissé 04 gr. de carottes.
23 24	2192 2152	109	43	1015	4400	480	1,3	0,14	1,5	0,16		
25 26	2271 2212	157	7	1017	4000	628	1,7	0,27	1,2	0,19		
27 28	2240 2300	100	23	1020	5600	560	1,3	0,13	1,2	0,12		
29 30	2382 2333	152	16	1018	4200	638	2,0	0,30	1,3	0,20		
31 32	2430 2418	126	18	1023	5200	655	2,4	0,30	1,1	0,14		

répétées; nos expériences préalables nous ayant démontré que la dose demi-mortelle, soit 0,1 de milligr. par kilogr. d'animal, ne provoque pas de symptômes apparents immédiats, nous avons cherché si cette même dose, surtout administrée à plusieurs reprises, ne peut amener une

intoxication à longue échéance, s'accompagnant de certains troubles nutritifs.

GRAPHIQUE N° 2. — *Venin.*



Ainsi, au lapin de l'expérience n° 1 (pp. 388 et 389), nous avons administré dans l'intervalle de 12 jours trois doses de 0,1 milligr. par

kilogr.; puis 9 jours plus tard 0,15 milligr. par kilogr. Aucune de ces doses n'amène à aucun moment des symptômes fonctionnels apparents

EXPÉRIENCE N° 3. — *Venin.*

JOURS	POIDS	Quantité		DENSITÉ	N						P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		SO_3 (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		Hypobromite ‰	Hypobromite c.c.	Hypobromite millgs	Kjeldahl U	Kjeldahl F	Kjeldahl Tot.	‰	tot.	‰	tot.	‰	tot.		
	Moyennes																	
Avant	2452	147	18	1015	3800	568	710	846	200	1046	0,9	0,13	1,3	0,19	0,70	0,10		
1	2395																→ 0,15 mgr. par k°.	
2	2458	135	29	1020	4400	504	746	888	416	1304	1,1	0,15	1,0	0,13	1,17	0,16		
3	2461																	
4	2467																	
5	2497	146	27	1016	4200	613	767	875	367	1242	1,2	0,18	1,7	0,25	1,15	0,17		
6	2467																	
7	2500																→ Id.	
8	2510	128	20	1019	4200	538	672	771	272	1043	0,7	0,09	1,7	0,22	1,09	0,14		
9	2490																	
10	2522																	
11	2500	124	13	1019	4400	559	699	772	191	913	0,9	0 11	2,0	0,25	1,33	0,16		
12	2528																	
13		100	39	1021	4200	420	525	532	480	1012	1,2	0,12	3,6	0,36	1,21	0 13	→ 0,20.	Mort avec sympt. aigu

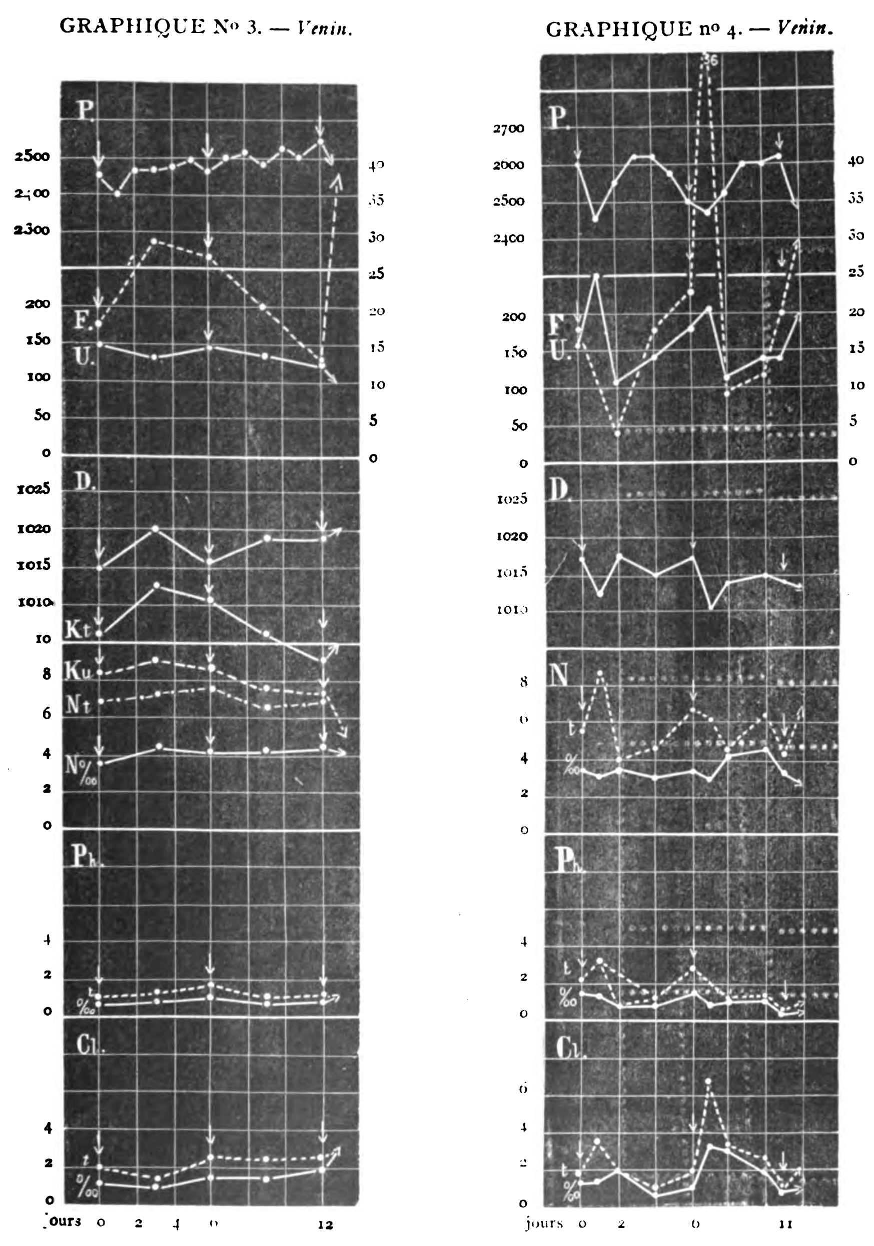
EXPÉRIENCE N° 4. — *Venin.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections.	Observations.
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
	2595	152	18	1017	3500	574	1,5	0,23	1,3	0,19		
1	2461	254	38	1012	3400	864	1,3	0,33	1,4	0,36	→ 0,15 mgr. par kil.	
2	2560	106	4	1018	3600	382	0,7	0,07	2,0	0,11		
3	2521	141	18	1015	3300	465	0,9	0,13	0,7	0,10		
4	2622											
5	2583	185	23	1018	3550	657	1,5	0,28	1,0	0,19		
6	2590											
7	2470	206	56	1010	3000	618	0,9	0,19	3,2	0,66	→ Id.	
8	2524	110	9	1014	4200	462	1,1	0,12	3,1	0,34		
9	2600	139	12	1015	4600	639	1,0	0,14	1,9	0,26		
10	2600											
11	2623	126	20	1014	3400	428	0,3	0,04	0,7	0,09		
12	2481	204	30	1018	2600	734	0,5	0,10	1,0	0,20	→ 0,2 mgr. par kil.	Mort avec symptômes aigus d'intoxication.

d'intoxication; en outre, l'appétit reste complètement normal; aussi, n'observe-t-on que de légères fluctuations dans le poids, auxquelles correspondent des modifications parallèles des fèces, de l'urine et des

principes constituants de celles-ci : N, P, Cl, S. — Mais nous ne pouvons attacher aucune importance à des modifications si peu accentuées.

GRAPHIQUE N° 3. — *Venin.* GRAPHIQUE n° 4. — *Venin.*



Donc le venin à la dose même répétée de 0,1 milligr., et ensuite de 0,15 milligr., ne détermine chez cet animal aucun trouble nutritif spécial, et pourtant 0,1 et surtout 0,15 milligr. représentent la limite de la dose

toxique, car cette dernière (0,15 milligr.) provoque chez d'autres lapins des symptômes manifestes de l'intoxication. Ainsi, le lapin de l'expérience n° 2 (pp. 390 et 391) reçoit d'abord à trois reprises 0,1 milligr., dose qui détermine déjà la seconde et la troisième fois une défécation assez marquée; de plus, à la suite de la quatrième dose de 0,15, outre ce symptôme eccoprotique, apparaissent pendant plusieurs heures des modifications respiratoires et circulatoires, ainsi qu'une salivation abondante. En même temps, on observe une augmentation de l'urine et un accroissement dans les quantités absolues, mais non relatives de N, P et Cl. La défécation plus abondante, la polyurie jointe à l'anorexie passagère, constituent les causes principales de la perte momentanée de poids. — Par contre, chez le lapin de l'expérience n° 3 (pp. 392 et 393), la même dose de 0,15 milligr. administrée à deux reprises, ne provoque pas de troubles respiratoires ou circulatoires sensibles. Le poids descend très légèrement après la première dose, puis s'élève progressivement malgré la seconde; la défécation s'accroît seulement après la première dose; la quantité d'urine ne se modifie pas, l'azote seul s'élève légèrement à la suite de cette première dose. Quant à la seconde, elle n'exerce aucune influence sur ces différents facteurs; bien que ces deux doses ne provoquent aucun symptôme d'intoxication, ni fonctionnel ni nutritif, la dose de 0,2 milligr. administrée ensuite tue ce même animal après trois à quatre heures. Pendant la période d'intoxication il se produit une défécation abondante et une forte polyurie, entraînant une augmentation de l'azote, du phosphore et du chlore.

Le lapin de l'expérience n° 4 (pp. 392 et 393), comme celui de l'expérience n° 2, présente après chaque dose de 0,15 milligr. de légers troubles fonctionnels, avec augmentation des fèces, de l'urine, en même temps qu'une chute équivalente, mais passagère, du poids. L'accroissement en quantité de l'urine amène une augmentation proportionnelle dans le taux absolu des éléments dosés, augmentation compensée bientôt d'ailleurs par la diminution que l'on constate dans les jours subséquents.

A la suite de la dose de 0,2 milligr. par kilogr., le lapin de l'expérience n° 4, comme celui de l'expérience n° 3, succombe en quelques heures en présentant les symptômes habituels de l'intoxication, à savoir : troubles fonctionnels, diminution en poids, défécation plus abondante, polyurie et augmentation absolue de l'azote, du phosphore et du chlore.

En résumé, ces quatre expériences suffisent pour démontrer que :

1° Le venin de cobra, contrairement aux toxines bactériennes, ne provoque pas d'intoxication à longue échéance (marasme ou cachexie).

2° L'intoxication aiguë, mortelle ou non, ne se manifeste pas unique-

ment par de la perte en poids, de la polyurie et une défécation plus abondante, mais en outre par des symptômes fonctionnels respiratoires, circulatoires, etc.

3° Dans l'intoxication subaiguë non mortelle, les symptômes fonctionnels deviennent de moins en moins perceptibles; il en est de même pour les symptômes nutritifs. Ceux-ci sont intimement liés à ceux-là, d'où nous concluons que le venin n'est pas, comme les poisons microbiens, un toxique nutritif et catabolique, précipitant la désassimilation, mais avant tout un poison fonctionnel, déterminant accessoirement les modifications urinaires et fécales précitées (1).

Antivenin. — Pour des raisons que nous exposerons plus loin, il était intéressant d'étudier l'antivenin au même point de vue que le venin.

EXPÉRIENCE N° 5. — *Antivenin.*

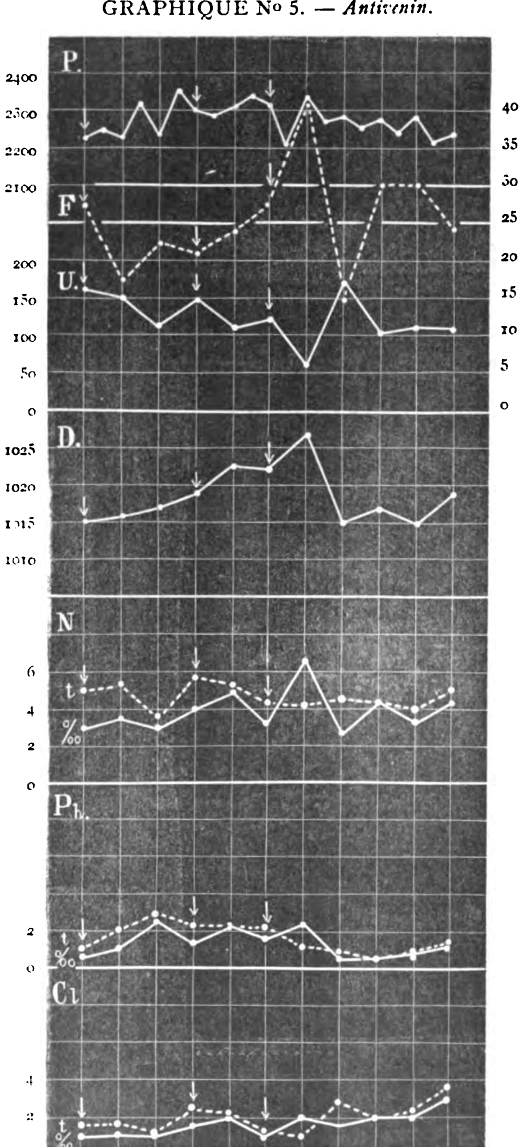
JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections.	Observations.
		urines	fèces		pr °/°°	par jour	pr °/°°	par jour	pr °/°°	par jour		
	Moyennes											
Avant	2231	161	27	1015	3300	530	0,5	0,09	1,0	0,17		
1 2	2260 2234	150	18	1016	3600	540	1,3	0,20	1,1	0,17	→ 2 c.c. antivenin (sous-cutané).	
3 4	2323 2246	111	22	1017	3200	355	2,5	0,28	1,1	0,12		
5 6	2360 2298	147	21	1019	4000	588	1,6	0,24	1,6	0,24		
7 8	2290 2309	109	24	1023	5000	545	2,1	0,23	2,1	0,23	→ Id. (intraveineux).	
9 10	2338 2317	126	28	1022	3400	428	1,7	0,21	1,1	0,14		
11 12	2212 2340	62	41	1027	6600	509	2,3	0,14	2,0	0,12	→ 4 c.c. (s'-cutané).	
13 14	2280 2285	168	15	1015	2700	454	0,5	0,08	1,7	0,29		
15 16	2270 2281	101	30	1017	4400	444	0,5	0,05	2,0	0,20		
17 18	2240 2290	116	30	1015	3400	394	0,9	0,10	2,0	0,23		
19 20	2221 2240	118	24	1019	4400	519	1,4	0,16	3,2	0,38		L'augmentation absolue et relative des éléments dosés résulte d'une dessication des carottes.

(1) La distinction entre l'action toxique nutritive et l'action toxique fonctionnelle se trouve suffisamment définie dans le *Grundriss der Artzneimittellehre* (1896) de SCHMIEDEBERG, pour que nous puissions nous dispenser ici de l'établir.



L'antivenin que nous avons employé(1) a été de même, gracieusement mis à notre disposition par M. Calmette de Lille.

GRAPHIQUE N° 5. — *Antivenin.*



Les expériences variées, instituées par CALMETTE, FRASER, PHISALIX

(1) D'après l'instruction jointe aux flacons de sérum, la valeur antitoxique de cet antivenin est équivalente à 250.000 selon la notation de ROUX.

et BERTRAND, démontrent déjà suffisamment que l'antivenin est une substance d'une innocuité au moins relative, qu'il ne provoque d'habitude aucun symptôme d'empoisonnement ni de perte en poids. Seulement, l'absence de symptômes n'implique pas que ce sérum ne puisse exercer aucune influence sur l'économie animale en général, et sur l'élimination de certains égesta en particulier.

Nos expériences prouvent qu'il n'en est pas ainsi, du moins pour les éléments analysés.

Pour le démontrer, qu'il nous suffise de rapporter une expérience dans laquelle nous avons administré à des intervalles de plus en plus rapprochés des doses de 2 et 4 c.c. d'antivenin (voir expérience nº 5 et le graphique nº 5, pp. 395 et 396).

Malgré les doses de 2 c.c., le poids augmente légèrement, et reste stationnaire après l'injection de 4 c.c. L'urine diminue proportionnellement en quantité en même temps que la densité s'élève.

La teneur absolue en N et en Cl reste absolument constante Le Ph présente une légère hausse relative et provisoirement absolue, à laquelle nous ne pouvons attacher aucune importance spéciale. Tout au plus, les fèces peuvent-elles augmenter d'une manière assez notable (avec chute passagère de l'urine et du poids) après la dose de 4 c.c.; c'est là un effet eccoprotique ou même laxatif, que nous retrouverons également pour le sérum antidiphtérique.

En résumé, l'antivenin, à ces doses relativement considérables, ne modifie donc pas sensiblement la désassimilation; on serait plutôt tenté de lui attribuer une action stimulante sur les processus d'assimilation.

Venin et antivenin. — Nous venons de voir que, d'une part, le venin n'agit sur la nutrition qu'indirectement, par les troubles fonctionnels qu'il provoque, que, d'autre part, l'antivenin administré ne provoque de même aucun symptôme nutritif; il n'est pas étonnant dans ces conditions que ces deux substances injectées en quantités appropriées, soit simultanément, soit de telle sorte que l'antivenin pénètre dans l'organisme après le venin, (mais avant le développement de l'action toxique fonctionnelle de celui ci), il n'est pas étonnant, disons-nous, que dans ces circonstances il n'y ait, de nouveau, aucun phénomène nutritif constatable. Si, par contre, on permet au venin de développer son action, de produire une intoxication profonde et si l'on n'intervient avec l'antivenin qu'à la dernière extrémité, alors que l'animal est mourant, les phénomènes fonctionnels de l'intoxication disparaissent encore avec rapidité, mais on constate des phénomènes



nutritifs, résultant, d'après nous, précisément de ces troubles fonctionnels graves.

C'est ainsi que le lapin de l'expérience nº 6 (pp. 398 et 399), ayant reçu 0,2 milligr. par kilogr. de la solution employée (dose mortelle), se trouve 3 heures après l'injection dans un état d'intoxication grave, la

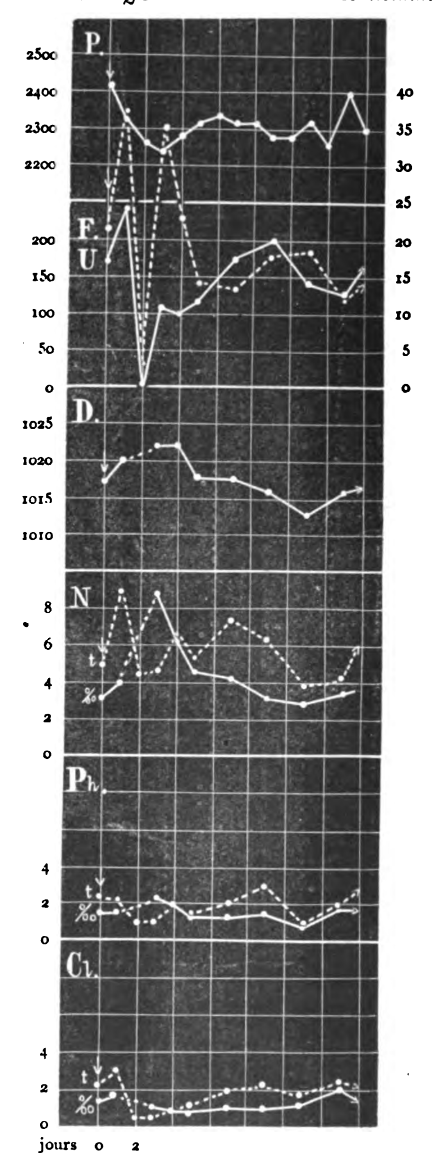
EXPÉRIENCE Nº 6. — *Venin et antivenin.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
Avant	2419	166	21	1017	3133	515	1,4	0,23	1,4	0,22		
1	2312	163	25	1020	3600	587	0,7	0,11	1,2	0,19	→ 0,2 mgr. p. kº venin. → 2 cc. antiven.	Trois heures après sympt. graves d'intoxication. Injection de 2 cc. antivenin (intrav.) Les 163 cc. d'urine ont été recueillis avant l'injection de l'antivenin.
		78	12	1016	4000	312	1,4	0,11	1,7	0,13		Les 78 cc. d'urine ont été recueillis après l'injection de l'antivenin.
2	2262	0	3									N'a pas mangé le 2º jour
3	2233	104	35	1022	8800	915	2,1	0,22	1,0	0,10		
4	2281	102	23	1022	6400	653	1,9	0,19	0,8	0,08		
5	2307	116	14	1018	4600	534	1,2	0,14	0,9	0,10		
6 / 7	2328 / 2316	173	13	1018	4200	727	1,2	0,21	1,1	0,19		
8 / 9	2324 / 2278	198	18	1016	3200	634	1,5	0,30	1,1	0,22		
10 / 11	2280 / 2822	141	18	1013	2800	394	0,7	0,10	1,3	0,18		
12 / 13	2263 / 2395	126	12	1016	3400	428	1,7	0,21	1,9	0,23		
14 / 15	2300 / 2292	214	16	1017	4000	856	1,7	0,36	0,9	0,19		
16 / 17	2253 / 2248	187	17	1015	2600	634	1,1	0,30	1,9	0,22		
18 / 19	2760 / 2327	130	18	1016	3200	416	1,4	0,18	1,0	0,13		
20 / 21	2370 / 2617	113	20	1014	3800	429	1,0	0,11	1,4	0,16		
22 / 23	2318 / 2248	152	19	1019	5000	750	1,9	0,29	1,5	0,23		
24 / 25	2318 / 2325	125	18	1015	3600	450	1,5	0,19	1,4	0,18		
26 / 27	2233 / 2187	172	39	1017	3600	619	1,3	0,22	1,4	0,24		
28 / 29	2829 / 2260	185	23	1016	3600	759	1,8	0,33	1,8	0,33		

circulation et la respiration faiblissent, le sang artériel est devenu veineux, l'asphyxie est imminente. Nous lui injectons à ce moment, dans la veine marginale de l'oreille, 2 c.c. d'antivenin : en quelques instants les phénomènes asphyxiques, respiratoires et circulatoires, s'amendent, et bientôt il se distingue à peine d'un animal normal.

Et cependant, cette intoxication de quelques heures a été suffisante pour provoquer la diurèse abondante, la défécation considérable que nous signalions dans l'intoxication mortelle, d'où résultent une diminution du poids et une légère augmentation de N ; ajoutons que le lendemain se manifeste, en outre, de l'anorexie absolue.

GRAPHIQUE N° 6. — *Venin et Antivenin.*



Ce sont là des phénomènes qui s'expliquent parfaitement par les symptômes d'intoxication précités, et qui constituent une confirmation de ce que nous disions plus haut, à savoir, que le venin est un poison fonctionnel, déterminant indirectement des modifications nutritives.

II. Tétanine et Antitétanine.

Tétanine. — Nous avons vu que la limite entre la dose de venin simplement toxique et la dose mortelle est très restreinte, c'est-à-dire que la *zone maniable* est peu étendue. Il n'en est pas de même pour la tétanine, ni pour la botuline, ni la toxine diphtérique, comme nous le verrons dans la suite.

Ainsi, à partir d'une dose limite inférieure, non toxique, la tétanine détermine d'abord une intoxication chronique d'assez longue durée, avec période latente très marquée. Il faut augmenter considérablement la dose pour qu'elle devienne mortelle, même en quelques jours.

La tétanine employée, isolée par la méthode de Brieger (1), nous a

(1) Brieger u. Boer : *Ueber die Toxine der Diphterie und des Tetanus.* Deutsche medic. Wochenschrift, 3. December 1896, s. 783.

été fournie par ce savant professeur de Berlin, dont nous ne saurions également trop reconnaître l'amabilité et la bienveillance.

Elle est mortelle à raison de 1/10,000 gr. pour la souris; le lapin supporte une dose relativement considérable, comme l'a déjà constaté entre autres KITASATO (1) et comme le confirment encore nos expériences ci-dessous.

Etudions d'abord l'action des doses toxiques minimales sur le poids et sur l'élimination urinaire. Il résulte de l'expérience n° 7 et du graphique n° 7 (pp. 400 et 401), qu'une dose de 1,5 milligr. par kilogr. détermine une très légère perte de poids avec une augmentation également très faible de N, P et Cl. A part une défécation plus abondante, cette même

EXPÉRIENCE N° 7. — *Tétanine.*

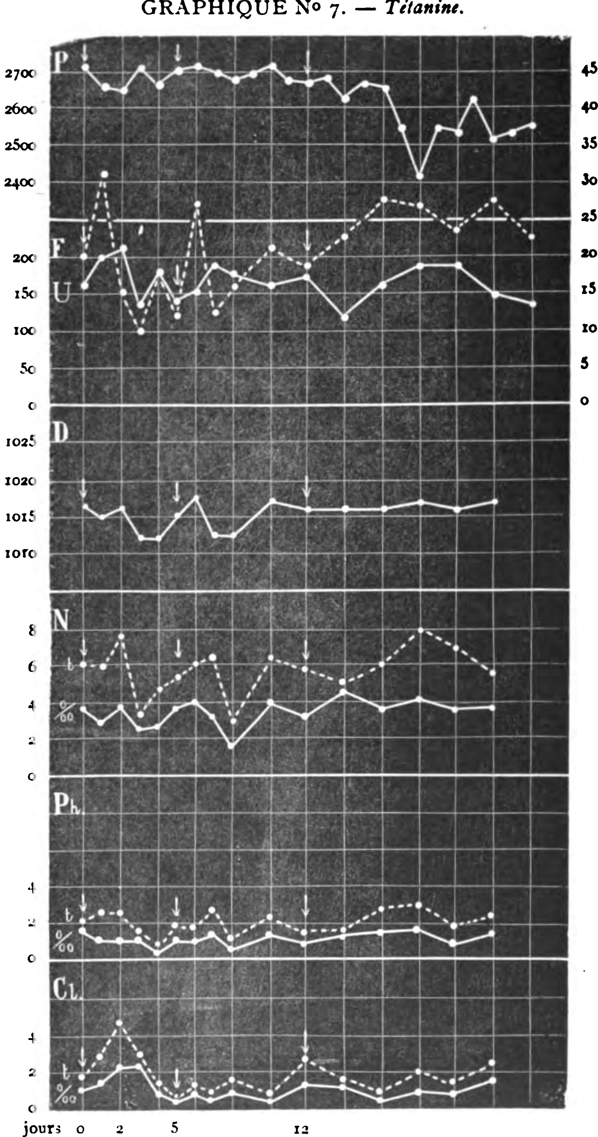
JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr °/..	par jour	pr °/..	par jour	pr °/..	par jour		
	Moyennes											
Avant	2746	130	24	1017	3950	521	1,5	0,20	1,2	0,17		
1	2670	200	31	1015	3000	600	1,2	0,24	1,4	0,28	→ 1,5 mg. par k°.	
2	2648	209	15	1016	3700	773	1,1	0,23	2,2	0,46		
3	2710	135	10	1012	2500	338	1,2	0,16	2,3	0,31		
4	2674	179	18	1012	2600	465	0,4	0,07	0,8	0,14		
5	2700	142	12	1015	3800	540	1,3	0,18	0,4	0,06		
6	2712	151	27	1018	4000	604	1,2	0,18	0,8	0,12	→ Id.	
7	2700	188	13	1013	3400	639	1,4	0,26	0,5	0,09		
8	2680	180	16	1013	1600	288	0,7	0,13	1,0	0,18		
9	2693	160	21	1017	4000	640	1,4	0,22	0,6	0,10		
10	2715											
11	2681	170	19	1016	3400	578	1,0	0,17	1,5	0,25		
12	2676											
13	2687	116	23	1016	4400	510	1,5	0,17	1,4	0,16	→ 1,9 mg. par k°.	
14	2620											
15	2670	161	28	1016	3800	612	1,7	0,27	0,6	0,10		
16	2664											
17	2554	188	27	1017	4200	790	1,7	0 32	1,1	0,21		Contractures légères à l'endroit d'injection. Appétence très marquée.
18	2513											
19	2541	189	24	1016	3800	718	1,0	0,19	0,8	0,15		
20	2533											
21	2615	150	28	1017	3800	570	1,6	0,24	1,6	0,24		
22	2513											
23	2527	137	23	1010	4100	562	1,0	0,14	1,7	0,23		
24	2560											

(1) Voir BEHRING : *Bekämpfung der Infectionskrankh.* — *Infect. u. Desinfection*, 1894, S. 158.



dose répétée 5 jours après ne détermine plus de modifications sensibles dans ces facteurs ; 7 jours plus tard, nous donnons 1,9 milligr. par kilogr. de la substance ; au bout de trois nouveaux jours, outre des phénomènes

GRAPHIQUE N° 7. — *Tétanine.*



locaux de contracture, on observe une chute marquée du poids, et cela cependant sans anorexie ; l'animal consomme même sa ration plus rapidement.

Cette chute de poids s'explique en grande partie par une augmentation



des fèces, de l'urine, et un accroissement correspondant et proportionnel de l'azote, du Ph et du Cl.

En trois jours tout rentre dans l'ordre, à part les fèces qui restent assez abondantes par suite d'un changement de carottes.

Comme nous venons de le dire, l'appétit de cet animal était augmenté; aussi s'il avait pu manger à volonté, la diminution de poids ne serait pas

EXPÉRIENCE N° 8. — *Tétanine.*

JOURS	POIDS	Quantité urines	Quantité fèces	DENSITÉ	N Hypobromite ‰	N Hypobromite c.c.	N Hypobromite mllgs	N Kjeldahl U	N Kjeldahl F	N Kjeldahl Tot.	P_2O_5 (gr.) ‰	P_2O_5 (gr.) tot.	NaCl (gr.) ‰	NaCl (gr.) tot.	SO_3 (gr.) ‰	SO_3 (gr.) tot.	Injections	Observations
	Moyennes																	
Avant	2647	157	16	1015	2933	462	578	700	280	930	1,1	0,16	1,6	0,24	0,46	0,07		
1	2718																→ 2 mg. p^r kil.	
2	2593	158	29	1015	3400	537	670	750	365	1105	1,7	0,27	0,6	0,10	0,47	0,07		
3	2676																	
4	2617																	
5	2640	197	38	10 5	3300	650	813	938	580	1518	1,4	0,28	1,4	0,28	0,54	0,11		Contractures apparaisent.
6	2500																	
7	2467																	
8	2410	241	37	1013	2400	578	723	857	622	1479	1,1	0,27	1,6	0,37	0,41	0,10		
9	2329																	
10	2423																	Autres carottes, moins aqueuses; de là dimin. d'urine et augm. relat. de N. P. Cl. S.
11	2408	137	28	1018	4400	603	756	790	505	1295	1,4	0,19	1,3	0,18	0,97	0,13		
12	2413																	
13	2390																	
14	2371	153	18	018	4400	673	842	938	289	1227	1,3	0,20	1,7	0,26	1,16	0,18		
15	2397																	
16	2433																	
17	2409	132	23	1020	4400	580	726	828	360	1190	2,6	0,34	2,3	0,30	1,19	0,16		La contract. localisée persiste encore.
18	2410																	

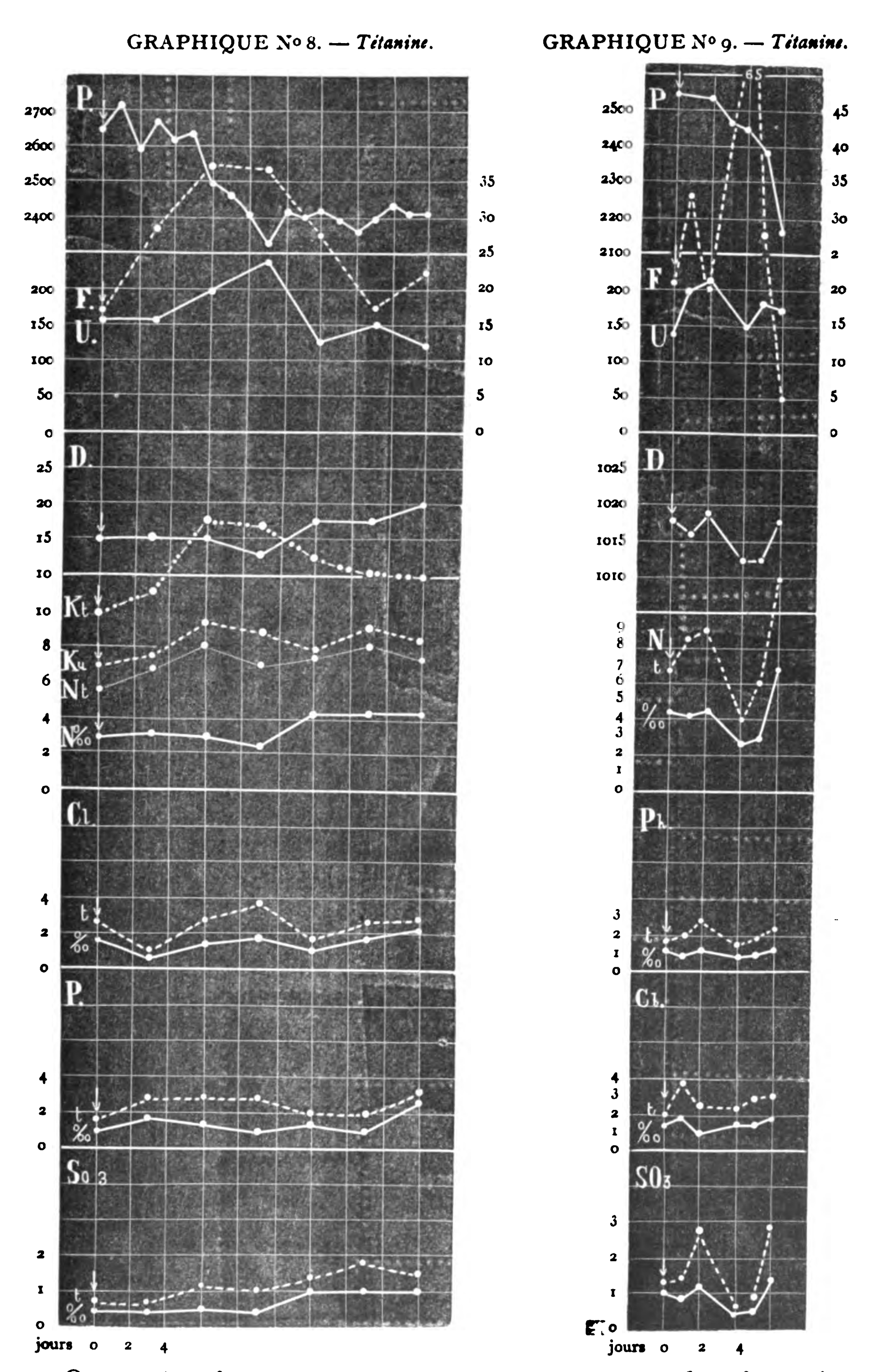
survenue, comme nous pourrions le démontrer par le résultat d'expériences faites dans ce but. L'augmentation de l'urine et de ses principes constituants n'est liée nécessairement à une perte en poids que chez les animaux en équilibre nutritif et soumis à un régime constant.

Le lapin de l'expérience n° 8 (p. 402 et 403) a présenté des symptômes analogues avec la dose de 2 milligr. par kilogr.; à partir du 5e jour apparaissent des contractures et une chute notable du poids qui a persisté pendant plusieurs semaines; on observe durant cette chute, et même avant elle, une augmentation des fèces, de l'urine, de l'azote, du phosphore, du chlore ainsi que du soufre.

De sorte qu'ici encore nous constatons un catabolisme manifeste sous l'influence de cette dose non mortelle mais toxique, et cela encore en l'absence de toute anorexie.



GRAPHIQUE N° 8. — *Tétanine*. GRAPHIQUE N° 9. — *Tétanine*.



On constate les mêmes symptômes, plus accentués, dans les trois

expériences nos 9, 10 et 11 (p. 403, 404, 405 et 406), où nous avons administré les doses croissantes de 3,2—4 et 5,6 milligr. par kilogr. Dans toutes, on observe une chute de poids, une augmentation des fèces, une augmentation considérable de l'urine avec diminution passagère de la densité, et un accroissement de **N**, Ph et S. L'inanition survient seulement à l'approche de la mort; en effet, par suite de l'état de contracture locale et générale, l'animal ne peut plus prendre sa nourriture. De ce chef, la perte de poids s'accentue et les excreta diminuent en général à moins que la mort ne survienne brusquement.

EXPÉRIENCE N° 9. — *Tétanine.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N. (Hypobrom.)			P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		SO_3 (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		‰	c.c.	mgr.	tot.	‰	tot.	‰	tot.	‰		
	Moyennes														
Avant	2541	141	21	1017	3950	627	784	1,1	0,16	1,3	0,17	0,94	0,13		
1	2537	203	33	1016	4200	852	1060	1,0	0,20	1,8	0,37	0,86	0,18	→ 3,2 mgr. par k°.	
2	2532	207	21	1019	4400	911	1139	1,3	0,27	1,2	0,25	1,30	0,27		
3	2476	147	65	1013	2600	382	478	1,1	0,16	1,6	0,24	0,45	0,07		
4	2454														Laisse un peu d'avoine.
5	2389	183	28	1013	3200	586	732	1,0	0,18	1,6	0,29	0,50	0,09		Id.
6	2170	175	5	1018	6800	1190	1488	1,3	0,23	1,8	0,32	1,62	0,28		A laissé toute sa ration. Les contractures ont apparu le 5e jour d'abord à l'endroit d'injection, puis se sont généralisées.

Comme nous venons de le signaler, dans les cas d'intoxication mortelle et même dans ceux d'intoxication non mortelle assez grave, il existe, outre les symptômes nutritifs que nous venons de relever, des symptômes fonctionnels, entre autres la contracture. On peut donc également se demander si, comme pour le venin, les symptômes nutritifs ne résultent pas aussi, du moins en partie, des troubles fonctionnels, d'autant plus que ceux-ci sont plutôt d'ordre irritatif.

Nos expériences ne nous permettent pas de trancher cette question d'une manière absolue; seulement les symptômes nutritifs apparaissent avant les symptômes fonctionnels (expérience n° 9); ils peuvent même exister jusqu'à un certain point indépendamment de ceux-ci (expériences nos 7 et 8).

Nous croyons donc pouvoir conclure que la tétanine, en dehors des symptômes fonctionnels proprement dits, provoque une chute du poids

en augmentant *uniformément* la désassimilation, d'où hyperazoturie, hyperphosphaturie et hyperchlorurie.

Antitétanine. — Nous avons examiné, dans des expériences diverses, l'action de l'antitétanine sur les facteurs en question. Celle-ci existe dans le

EXPÉRIENCE N° 10. — *Tétanine.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
Avant	2482	161	21	1017	3700	590	1.4	0,22	1,5	0,23		
1	2467	200	47	1016	4000	800	1,3	0,26	1,0	0,20	→ 4 mg. p' kilogr.	
2	2524	139	6	1016	3200	445	1,3	0,18	3,4	0,47		
3	2400	179	95	1013	2400	430	0,8	0,14	0,4	0,07		
4	2270	245	69	1015	3200	784	1,3	0,32	0,7	0,17		Contractures apparaissent.
5	2230	0	28	0	0	0	0	0	0	0		Laisse toute la ration.
6	1980	82	0	1022	9800	804	2,3	0,19	3,2	0,26		Id. le 6e jour.

EXPÉRIENCE N° 11. — *Tétanine.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
	2715	160	19	1016	3400	545	0,9	0,15	1,4	0,22		
1	2700	300	16	1015	2600	780	1,7	0,51	1,4	0,42	→ 5,6 mgr. par k°.	
2	2451	75	45	1010	3000	225	0,2	0,02	1,3	0,10		A laissé 78 gr. de carottes
3	2470	212	17	1017	4200	890	1,6	0,34	2,5	0,53		
4	2382	44	5	1019	3600	158	2,2	0,10	2,0	0,09		
5	2280	74	4	1040	15000	1110	3,1	0,23	3,6	0,27		

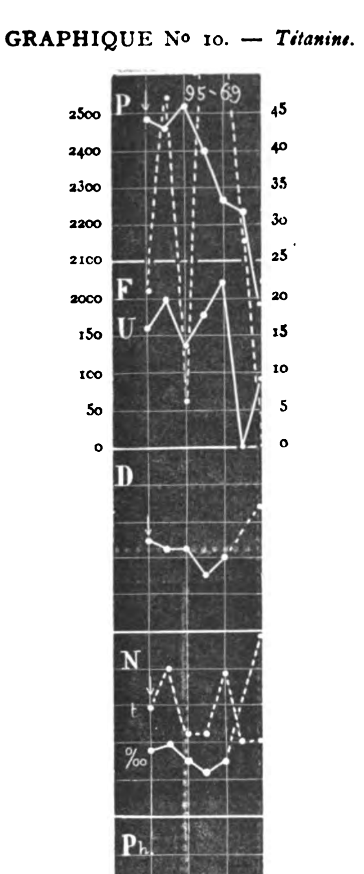
commerce sous deux formes : l'une liquide, l'autre solide; c'est cette dernière que nous avons utilisée(1).

Pour démontrer que cette substance est inoffensive et ne provoque pas de troubles apparents du côté de l'urine, des fèces ou du poids, il nous suffira de citer une seule expérience (n° 12) où nous administrons l'antitétanine à doses répétées, croissantes et relativement fortes, sans

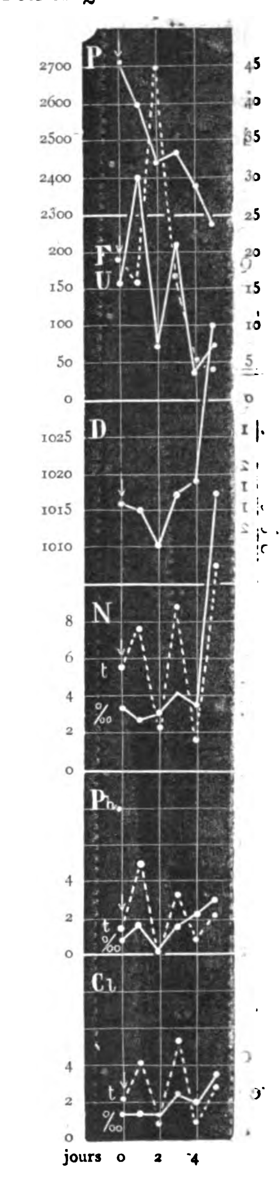
(1) Cette antitétanine (trockenes Präparat) est préparée chez Meister Lucius u. Brunning à Höchst. Voir Behring et Knorr, *Tetanusantitoxin für die Anwendung in der Praxis.* Deutsche med. Wochensch. 22 Octob. 1896.



GRAPHIQUE N° 10. — *Titanine.*



GRAPHIQUE N° 11. — *Titanine.*



provoquer de troubles. Seule une dose de 10 centigr. par voie intraveineuse(1) a déterminé une légère diurèse, qui s'explique par la modification brusque des propriétés osmotiques du sang.

(1) La dose de 25 centigr. représente la vingtième partie de la dose totale injectée à un cheval dans un but thérapeutique (5 gr. de la préparation).

EXPÉRIENCE N° 12. — *Antitétanine.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
Avant	2824	140	24	1019	4100	570	1,5	0,21	1,9	0,27		
1 2	2860 2843	138	27	1018	4200	580	1,5	0,21	1,6	0,22	➡ 10 ctgr. s'-cutané.	
3 4	2882 2860	131	20	1019	5200	681	1,9	0,25	0,6	0,08		
5 6	2800 2837	195	22	1020	5000	975	1,5	0,29	2,3	0,44	➡ Id. (intraveineux).	
7 8	2820 2780	173	26	1017	3800	657	1,3	0,22	2,1	0,36		
9 10	2740 2800	114	28	1024	5400	616	1,6	0,18	2,8	0,32	➡ 25 ctgr. s'-cutané.	
11 12	2780 2824	130	25	1018	4000	520	1,3	0,17	1,1	0,14		
13 14	2725 2837	159	12	1018	3800	600	0,9	0,14	1,2	0,19		

EXPÉRIENCE N° 13. — *Tétanine et antitétanine.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr ‰	par jour	pr ‰	par jour	pr ‰	par jour		
	Moyennes											
	2531	119	25	1019	4000	490	1,1	0,14	1,7	0,21		
1	2363										➡ 5 mgr. de tétanine par kilo (s'-cutané).	A uriné au moment de l'inj. 20-30 cc. d'urines qui n'ont pas été recueillis.
		104	34	1014	3100	322	0,9	0,09	2,4	0,25	➡ 10 ctgr. antitétanine intraveineux 6 h. 1/2 plus tard.	Urine chaque fois qu'on le dépose après l'avoir saisi (3 fois de suite). Une grande partie de cette urine n'a pu être recueillie. Le 2ᵉ jour, très légère contracture à gauche. Mange rapidement. Un témoin injecté avec la même dose de toxine seule est mort ce même jour. Il émet des urines à chaque manipulation et pendant les pesées.
2	2400											
		54			2200	119	1,8	0,10	2,3	0,12		
3 4	2440 2482	131	9	1019	4000	524	1,5	0,19	1,1	0,14		
5 6	2503 2513	128	19	1023	4000	512	1,4	0,18	1,8	0,23		
7 8	2430 2463	102	30	1021	5000	510	1,3	0,13	1,5	0,15		
9 10	2351 2360	202	30	1019	4400	889	1,2	0,24	1,7	0,34	➡ 5 mgr. de tétanine par kil. (sous-cutané).	
11 12	2410 2470	113	11	1018	3800	429	1,4	0,16	1,1	0,12		

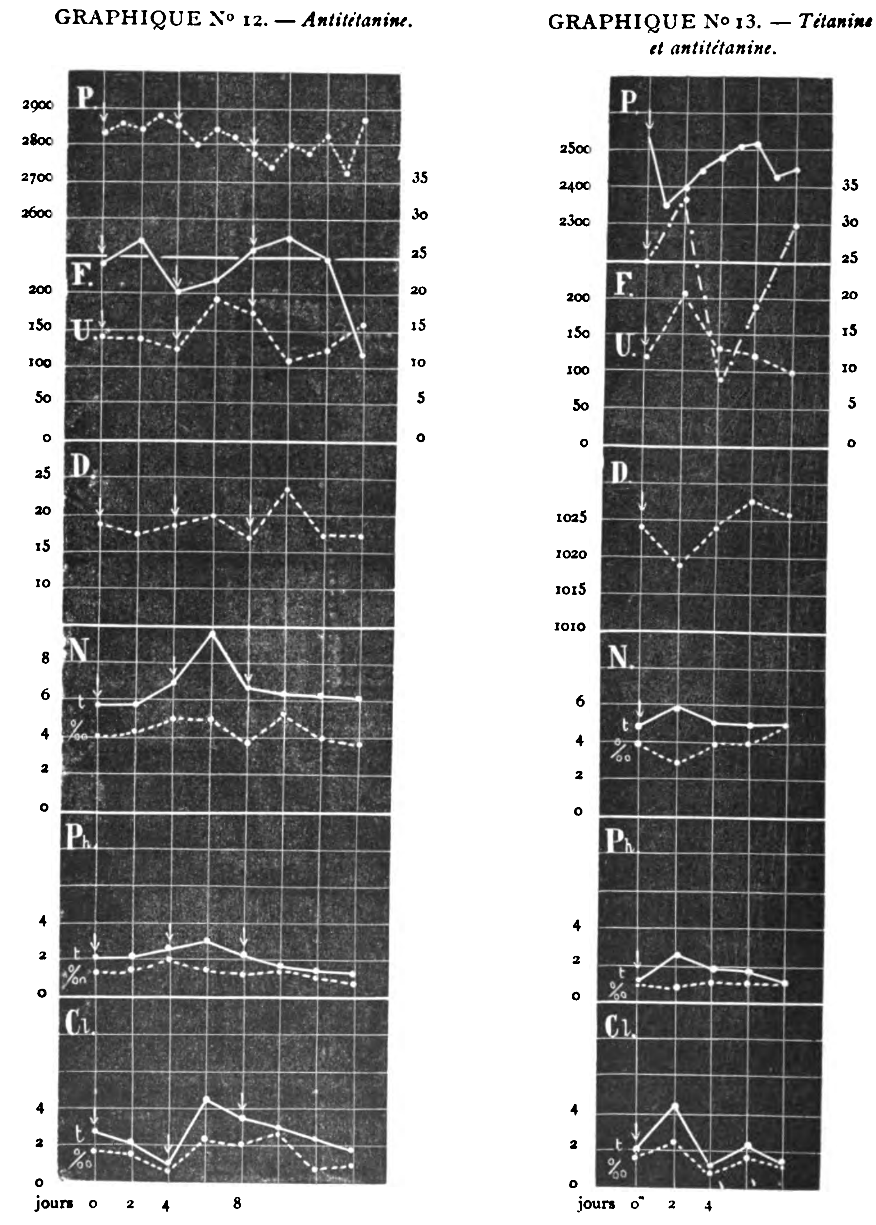
Nous n'attachons aucune importance aux oscillations des fèces constatées dans cette expérience, attendu qu'elles n'ont été retrouvées dans aucune des autres du même ordre.

De sorte que l'antitétanine, sous forme solide, n'exerce pas cette

action eccoprotique que nous avons signalée pour le sérum antivenimeux et que nous rencontrerons plus loin pour le sérum antidiphtérique. Cette

GRAPHIQUE N° 12. — *Antitétanine.*

GRAPHIQUE N° 13. — *Tétanine et antitétanine.*



action eccoprotique chez le lapin pourrait donc bien être le fait du sérum sanguin comme tel.

Tétanine et antitétanine. — Pour terminer cette seconde partie disons

quelques mots des expériences où la tétanine et l'antitétanine ont été administrées concurremment.

Si l'antitétanine a été administrée à dose suffisante avant la tétanine, ou bien avant que celle-ci ait eu le temps d'agir, il n'apparaît aucun symptôme nutritif.

Par contre, à mesure qu'on retarde l'administration de l'antitétanine, les symptômes de l'intoxication par la tétanine apparaissent d'une manière de plus en plus manifeste. C'est ce que démontre l'expérience nº 13 (pp. 407 et 408); l'animal reçoit dans cette expérience 5 milligr. de tétanine sèche par kilogr., soit au total 12,5 milligr., dose assurément capable d'amener la mort à bref délai; 6 ½ heures plus tard, nous administrons par voie intraveineuse 10 centigr. d'antitétanine : dès le lendemain la quantité d'urine s'accroît, ainsi que celle des fèces, et le poids descend proportionnellement pour revenir vers son point initial dans la suite.

Quant à la densité et aux éléments dosés, ils sont influencés par la quantité d'urine : diminution pour la densité, augmentation absolue pour N, Ph et Cl.

En résumé, l'antitétanine paraît absolument inoffensive pour l'organisme; administrée simultanément ou consécutivement avec la tétanine, elle prévient toute manifestation toxique et spécialement nutritive de cette dernière. Au point de vue curatif, elle arrête et fait disparaître non seulement les symptômes fonctionnels, mais même les symptômes nutritifs, car l'animal de l'expérience nº 13 reprend bientôt son état nutritif initial, contrairement à celui de l'expérience nº 8.

III. Botuline.

Des diverses toxines connues jusqu'ici, la dernière venue est la botuline découverte par le professeur E. Van Ermengem. Comme le démontrent les recherches de ce dernier (1), elle est des plus intéressantes et se distingue à divers points de vue des autres toxines. Aussi avons-nous été heureux, grâce à l'obligeance de M. Van Ermengem, de pouvoir essayer son action sur les échanges nutritifs.

Parmi les nombreuses expériences instituées avec la botuline, nous

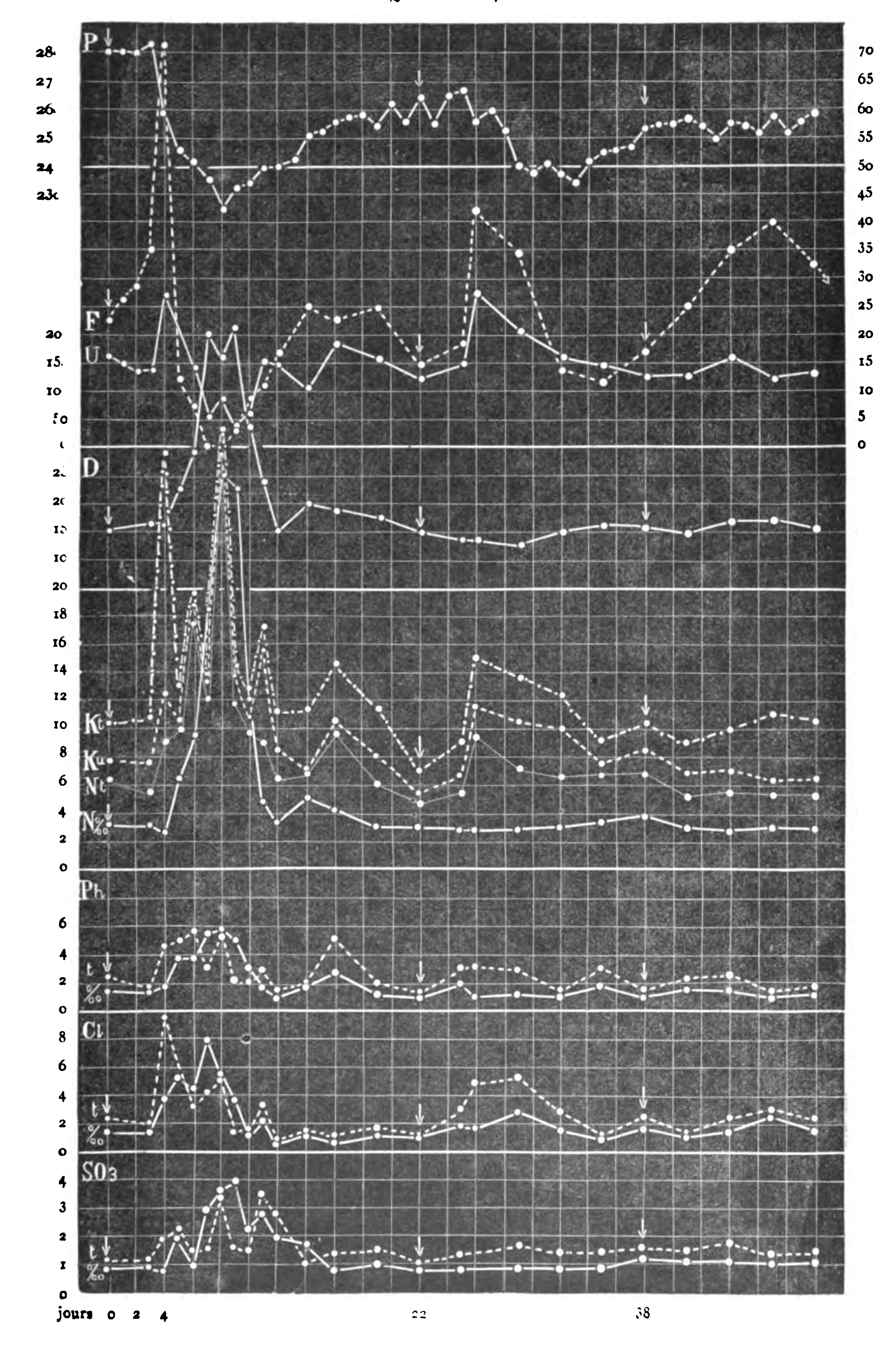
(1) Les recherches du professeur Van Ermengem sur la botuline ont été publiées *in extenso* dans ces Archives, vol. III, p. 213 et 499. Une note préliminaire a paru dans le *Centralblatt f. Bacteriol.*, 1896. Brieger qui l'a extraite des cultures filtrées y fait allusion dans un article récent sur l'isolement des toxines (Deutsche Med. Woch., 3 Dec. 1896). Un autre travail paru sur l'action de la toxine botulinique est celui de Marinesco (*Lésions des centres nerveux par la toxine botulinique.* C. R. de la Société de biologie, 28 Nov. 1896).



EXPÉRIENCE N° 14. — *Botuline.*

JOURS	POIDS	Quantités urines	Quantités fèces	DENSITÉ	N Hypobromite o/oo	N Hypobromite c.c.	N Hypobromite mgr.	N Kjeldahl U	N Kjeldahl F	N Kjeldahl Tot. mgr.	P_2O_5 (gr.) o/oo	P_2O_5 (gr.) tot.	NaCl (gr.) o/oo	NaCl (gr.) tot.	SO_3 (gr.) o/oo	SO_3 (gr.) tot.	Injections	Observations
	Moyennes																	
Avant	2806	156	22	1015	3300	508	635	767	279	1021	1,5	0,23	1,4	0,22	0,78	0,12		
1	2805	147	26														→ 2/100,000 de c.c p. k°.	
2	2802	140	29	1016	3100	443	554	748	309	1057	1,2	0,17	1,3	0,19	0,82	0,12		
3	2822	141	35															
4	2580	270	71	1016	2600	702	877	1232	1663	2905	1,7	0,43	3,5	0,94	0,70	0,18		**Laisse 20 gr. de carottes.**
5	2463	122	12	1023	6400	780	975	1027	254	1281	3,8	0,46	5,2	0,63	1,82	0,22		
6	2410	148	7	1029	9600	1420	1775	1842	136	1978	3,8	0,56	4,2	0,32	0,94	0,14		**Laisse presque toute la ration.**
7	2370	53	0	1050	18400	975	1217	1340	—	1340	5,4	0,29	7,8	0,41	2,86	0,16		**Mange un peu de carottes.**
8	2260	92	0	1046	2500	2325	2906	3099	—	3099	5,7	0,53	5,4	0,50	3,53	0,33		**Id.**
9	2322	40	2	1051	23400	936	1170	1286		1418	5,1	0,20	3,6	0,14	3,93	0,16		**N'a laissé qu'un peu d'avoine.**
10	2340	65	9	1034	12000	780	975	1114	132	1246	3,0	0.20	1,2	0,14	2.10	0,14		**Mange toute sa ration.**
11	2407	156	11	1024	4600	717	895	1537		1669	1.7	0,27	2,2	0,34	2.72	0,34		
12	2400	150	17	1015	3400	510	638	840	281	1121	0,8	0,12	0,3	0,05	1,87	0,28		
13	2420																	
14	2510	106	25	1020	5000	530	663	683	443	1126	1,9	0,20	1,1	0,12	1,18	0,10		
15	2527																	
16	2562	187	23	1019	4200	773	953	1028	507	1535	2,7	0,50	0,5	0,09	0,72	0,13		
17	2580																	
18	2590	158	25	1017	3000	474	592	796	332	1128	1,2	0,19	1,1	0,17	0,86	0,14		
19	2541																	
20	2612																	
21	2570	121	15	1015	3000	363	454	529	169	698	0,8	0,10	0,8	0,10	0,81	0,10		
22	2640																→ Id.	
23	2570																	
24	2645	151	19	1014	2800	423	529	651	219	870	2,0	0,30	1,8	0,27	0,82	0,12		
25	2680																	
26	2570	275	42	1014	2800	770	963	1131	393	1524	1,2	0,33	1,7	0,47	0,76	0,21		
27	2594																	**L'animal prend toute sa ration mais plus lentement.**
28	2520	213	35	1013	2750	586	732	1026	358	1384	1,3	0,28	2,5	0,53	0,75	0,16		
29	2410																	
30	2388																	
31	2414	168	14	1015	3100	521	651	1011	227	1238	0,8	0,13	1,6	0,27	0,76	0,13		
32	2380																	
33	2344																	
34	2420	150	14	1016	3600	540	660	769	151	920	1,9	0,29	0,7	0,11	0,87	0,13		
35	2442																	
36	2462																	
37	2485	136	12	1016	4000	544	670	836	183	1019	1,1	0,15	1,8	0,24	1,17	0,16		
38	2537																→ Id.	
39	2553																	
40	2548	136	18	1015	3200	435	544	682	229	911	1,7	0,23	1,0	0,14	1,08	0,15		
41	2572																	
42	2540																	
43	2502	160	25	1017	2800	448	560	690	313	1003	1,6	0,26	1,5	0,24	1,12	0,18		**L'animal présente bon appétit.**
44	2560																	
45	2542																	
46	2522	131	35	1017	3400	445	557	620	487	1107	1,1	0,14	2,4	0,31	1,02	0,13		
47	2588																	
48	2520																	
49	2560	136	41	1016	3200	435	544	644	432	1076	1,4	0,19	1,7	0,23	1,05	0,14		
50	2594																	
51	2500																	
52	2480	148	32	1018	3400	503	629	787	491	1278	1,1	0,16	1,8	0,27	1,17	0,17		**L'observation de cet animal est poursuivie**
53	2470																	

GRAPHIQUE N° 14. — *Botuline.*



nous contenterons d'en citer 5 : 2 à intoxication chronique non mortelle, 3 à intoxication subaiguë mortelle.

Dans l'expérience nº 14 (pp. 410 et 411), la dose de $^{2}/_{100,000}$ c.c. par kilogr. d'animal fut répétée 3 fois; la première dose provoqua après 2 jours une chute considérable du poids, lequel se relève peu à peu; après la seconde dose, nouvelle chute mais moins considérable et de moins longue durée; quant à la troisième dose, elle n'exerce plus d'influence sur ce facteur.

Cette absence de chute de poids après la 3e dose permet de prévoir qu'on pourra immuniser le lapin par la botuline en nature.

Voyons ce qui se passe du côté des autres facteurs.

Après la première dose l'animal présente une anorexie relative du 6e au 9e jour; par contre, après la deuxième dose, la chute en poids se manifeste bien que l'animal ait pris régulièrement sa ration; cet abaissement ne s'explique donc pas par une diminution des ingesta; aussi observons-nous que les fèces et les urines augmentent d'abord après les deux premières doses. De même l'azote, le phosphore, le chlore et le soufre augmentent considérablement après la première et à un moindre degré après la deuxième dose. Par contre, après la 3e dose l'élimination urinaire, de même que le poids, demeurent invariables.

Le lapin de l'expérience nº 15 (p. 413 et 414) a réagi contre la même dose de $^{2}/_{100,000}$ c.c. d'une manière analogue au lapin de l'expérience précédente après la deuxième dose. Cette dose de $^{2}/_{100,000}$ c.c. répétée après 25 jours modifie seulement d'une manière légère la constitution de l'urine; mais cette même dose, injectée 5 jours plus tard, provoque une chute immédiate et considérable du poids avec anorexie, augmentation d'abord et diminution subséquente des fèces et de l'urine, en même temps augmentation du chlore, du phosphore et surtout de l'azote; tous les symptômes disparaissent peu à peu et complètement.

A l'animal de l'expérience nº 16 (p. 415 et 416) nous avons donné d'abord une dose de $^{1}/_{100,000}$, puis après 24 jours $^{2}/_{100,000}$ de c.c. La première dose provoque également une chute lente du poids, bien que l'animal ait toujours continué à prendre sa nourriture; d'autre part, nous trouvons également que les fèces, l'urine et ses principes constituants augmentent en proportion. Après la 2e dose se produit une chute brusque du poids le 3e jour seulement, et la mort survient le 8e jour. L'anorexie est partielle le 5e jour, elle est complète du 6e au 8e jour.

EXPÉRIENCE N° 15. — *Botuline.*

JOURS	POIDS	Quantités urines	Quantités fèces	DENSITÉ	N (c.c.) pr °/..	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pr °/..	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pr °/..	NaCl (gr.) par jour	Injections	Observations
	Moyennes											
Avant	2705	161	22	1016	4100	687	1,2	0,21	1,5	0,25		
1	2714	159	19	1017	3400	541	1,6	0,25	1,6	0,25	→ 2,100,000 de cc. p. k°.	
2	2780	170	21	1016	3600	612	1,3	0,22	2,8	0,48		
3	2703	164	23	1015	3600	590	1,2	0,20	2,0	0,33		
4	2700	174	24	1012	2800	487	1,0	0,17	1,3	0,23		
5	2666	190	23	1014	3000	570	1,2	0,23	1,7	0,32		
6	2552	230	25	1014	3200	736	1,0	0 23	2,7	0,62		
7	2471	210	10	1015	4000	840	1,5	0,31	1,6	0,34		Laisse une partie (la moitié environ) de son avoine.
8	2447	163	11	1023	7800	1046	2,0	0,29	1,2	0,18		Laisse la moitié d'avoine (23 gr.) et 1/4 de carottes.
9	2440	130	7									Laisse 21 gr. d'avoine.
10	2439	160	7	1013	4800	768	0,6	0,10	0,5	0,08		Laisse toute l'avoine.
11	2400	200	18	1015	3800	760	1,1	0,22	0,8	0,16		Prend toute sa ration.
12	2400	158	23	1016	4600	727	1,6	0,25	0,7	0,12		
13	2400	136	26	1013	4000	544	1,0	0,14	0,5	0,07		
14	2450	145	23	1016	4000	600	1,0	0,14	1,3	0,18		
15	2460	157	24									
16	2470	154	27	1018	3800	532	0,9	0,13	1,5	0,21		
17	2518	127	26									
18	2527	137	23	1018	4000	472	1,8	0,21	1,5	0,16		
19	2573	100	26									
20	2543	190	25	1014	3600	587	0,8	0,13	0,6	0,10		
21	2507	187	23									
22	2532	150	18	1018	4200	575	1,1	0,15	1,2	0,16		
23	2561	124	22									
24	2603	143	18	1012	2600	382	0,6	0,09	1,1	0,16		
25	2601	151	21									
26	2573	110	16	1016	3200	352	1,3	0,14	1,4	0,15		
27	2602											
28	2612	174	25	1017	3600	626	0,9	0,16	1,5	0,26	→ Id.	
29	2575	174	18	1015	4800	835	1,5	0,26	3,9	0,69		
30	2502											
31	2612	127	18	1017	4000	508	0,8	0,10	1,0	0,13		
32	2690											
33	2688	203	27	1015	3000	609	1,5	0,30	1,0	0,20	→ Id.	
34	2632											Laisse 1/2 avoine et 1/4 de carottes.
35	2542	131	20	1020	5200	691	1,8	0,24	3,7	0,48		Ne mange que peu de carottes.
36	2505											Id.
37	2304	29	2	1035	15000	435	4,2	0,12	3,5	0,10		Ne mange plus.
38	2275											Id.
39	2165	92	4	1048	16000	1470	1,5	0,14	4,0	0,37		Id.
40	2143	0	0	0	0	0	0		0			Id.
41	2032	50		1047	25000	1250	4,2	0,21	2,0	0,10		Se remet à manger une partie de sa ration.
42	2053											Id.
43	2047	84	3	1049	25600	2150	4,9	0,14	1,4	0,18		Id.
44	2021	150	21	1027	43000	1950	2,3	0,35	0,7	0,11		Ne laisse que la moitié d'avoine.
45	2073	127	18	1012	4200	533	0,2	0,03	1,1	0,14		Mange toute sa ration.
46	2088											
47	2084	152	15	1014	4200	638	0,7	0,11	0,8	0,12		
48	2120											
49	2149	180	23	1013	2400	432	0,8	0,14	1,0	0,18		
50	2140											
51	2154	161	9	1015	3100	499	1,0	0,16	1,0	0,16		
52	2190											
53	2224	126	18	1022	4000	504	1,8	0,23	1,0	0,18		Nous augmentons de moitié la ration d'avoine afin de constater si le poids augmente plus rapidement. Voir graph., 2 traits parallèles).
54	2308											
55	2310	149	30	1018	2800	417	1,7	0,25	1,4	0,21		
56	2360											

EXPÉRIENCE N° 15. — *Botuline.* (Suite.)

JOURS	POIDS	Quantités urines	Quantités fèces	DENSITÉ	N (c.c.) pr ‰	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pr ‰	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pr ‰	NaCl (gr.) par jour	Injections	Observations
57 58	2354 2422	129	49	1018	2600	335	1,3	0,17	2,2	0,28		
59 60	2454 2465	109	77	1020	3000	327	1,5	0,1[illegible]	1,9	0,21		
61 62	2448 2420	174	33	1014	1800	313	0,8	0,14	1,7	0,30		
63 64	2500 2463	128	34	1018	3600	461	1,2	0,15	2,0	0,26		
65 66	2478 2530	128	29	1019	2600	331	1,6	0,20	2,5	0,32		L'observation est poursuivie.

GRAPHIQUE N° 15. — *Botuline.*

A la chute brusque du poids, correspond une augmentation similaire des fèces, des urines, ainsi que le 8e jour, de l'azote et du phosphore.

Dans les deux expériences nos 17 et 18 (pp. 417 et 418), l'intoxication subaiguë a été provoquée respectivement par les doses de 2 et 2·5/100,000 de c.c.; encore une fois on observe la chute brusque du poids, mais bien

EXPÉRIENCE No 16. — *Botuline.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Injections	Observations
		urines	fèces		pr °/oo	par jour	pr °/oo	par jour	pr °/oo	par jour		
	Moyennes											
Avant	2625	147	20	1017	4200	638	1,5	0,24	1,5	0,23		
1	2450	223	25	1015	3200	713	1,5	0,33	2,0	0,45	→ 1/100,000 par k° (sous-cut.)	
2	2570	203	24	1022	6000	1218	1,6	0,33	1,1	0,22		
3	2552	180	28	1013	3400	612	1,1	0,20	0,8	0,14		
4	2434	188	26	1018	4800	806	1,2	0,20	1,0	0,17		
5	2432	149	26									
6	2383	100	34	1020	5200	696	1,8	0,24	1,7	0,23		
7	2370	168	24									
8	2380	234	25	1020	5800	835	1,8	0,26	1,5	0,22		
9	2478	55	27									
10	2362	100	29	1018	5400	999	1,8	0,33	1,2	0,22		
11	2333	180	23									
12	2381	107	21	1026	7800	819	1,8	0,19	3,9	0,41		
13	2353	104	18									
14	2300	44	23	1026	9600	141	3,0	0,44	3,3	0,48		
15	2324	250	23									
16	2387	92	21	1024	6400	588	2,8	0,26	2,4	0,22		
17	2351											
18	2360	185	25	1019	5600	1036	1,8	0,33	2,0	0,37		
19	2362											
20	2290	162	14	1018	4500	729	1,3	0,21	2,2	0,36		
21	2367											
22	2343	160	17	1020	5000	800	1,2	0,19	1,3	0,21	→ 2/100,000 par k° (sous-cutané).	
23	2244											
24	2410	95	18	1020	6200	589	1,6	0,15	1,8	0,17		
25	2227	225	42	1016	3200	720	1,1	0,25	1,5	0,34		Mange lentement.
26	2131											Laisse la moitié de son avoine.
27	2058	100	14	1017	6400	640	2,4	0,24	2,7	0,27		N'a pas mangé.
28	2000											A laissé presque toute la nourriture.
29	1821	63	0	1042	18800	1184	5,8	0,37	2,6	0,16		N'a pas mangé. Meurt dans les 24 heures suivantes.

plus marquée que dans les cas d'inanition simple, quoique l'animal de l'expérience no 17 n'ait présenté de l'anorexie relative qu'à partir du 3e jour et que celui de l'expérience no 18 ait pris toute sa ration les 4 premiers jours de l'intoxication; aussi constatons-nous que l'urine et les fèces ainsi que leurs principes constituants deviennent peu à peu plus considérables, puis s'élèvent brusquement le dernier jour.

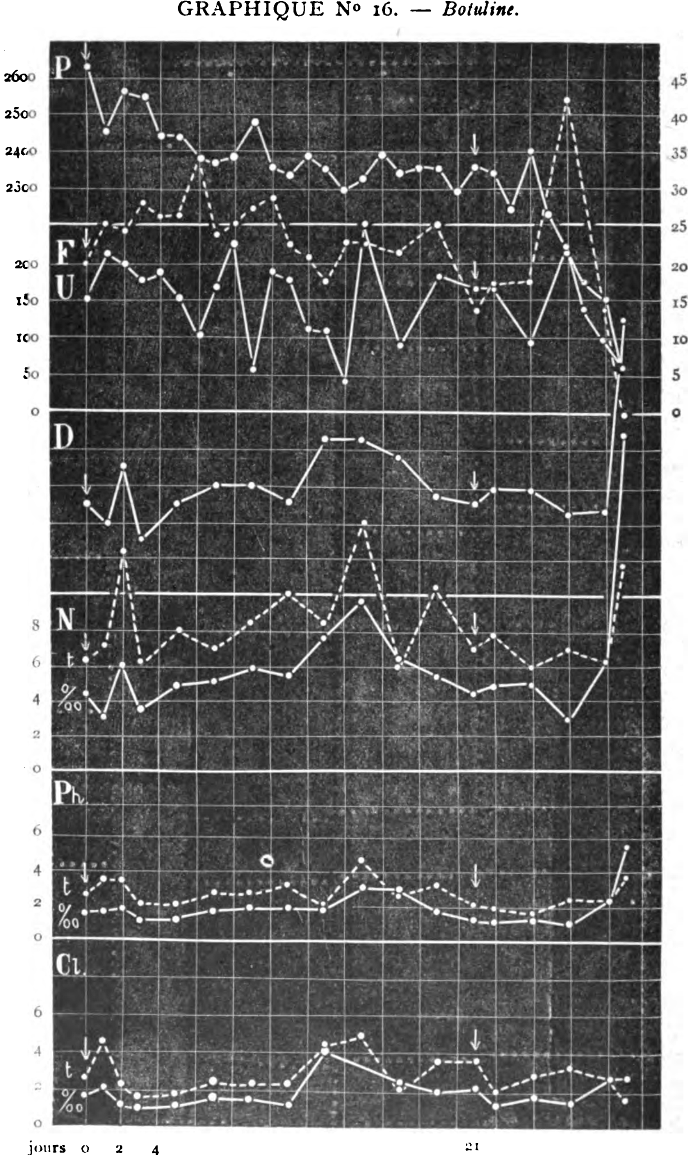
En résumé, la botuline produit, de même que la tétanine, une chute



considérable du poids, même en l'absence d'anorexie; cette chute de poids s'accompagne d'une élimination plus grande des produits de désassimilation.

Comme nous le disions, il existe dans les cas d'intoxication légère par

GRAPHIQUE N° 16. — *Botuline.*



la tétanine, de la boulimie; ce n'est pas le cas pour la botuline où l'appétit faiblit rapidement: en effet, l'animal ne mange sa ration que tardivement et

lentement; la chute de poids dans cet empoisonnement ne peut être combattue par une augmentation de la ration. On pourrait donc conclure

EXPÉRIENCE N° 17. — *Botuline.*

JOURS	POIDS	Quantités urines	Quantités fèces	DENSITÉ	N (c.c.) pr ‰	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pr ‰	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pr ‰	NaCl (gr.) par jour	Injections	Observations
	Moyennes											
Avant	2500	136	24	1016	3900	531	1,3	0,17	2,3	0,30		
1	2590	149	29	1015	3600	536	1,2	0,18	1,4	0,21	→ 2,5/100,000 de botuline.	
2	2540	146	23	1017	5000	730	2,3	0,34	2,1	0,31		
3	2430	240	25	1009	2400	576	1,2	0,29	1,2	0,29		
4	2242	104	24	1017	4600	478	1,6	0,17	5,1	0,58		
5	2070	120	0	1027	11600	1392	5,2	0,62	3,5	0,42		N'a pas mangé, paralysie de la nuque.

Mort avec symptômes d'intoxication entre le 5e—6e jour.

EXPÉRIENCE N° 18. — *Botuline.*

JOURS	POIDS	Quantités urines	Quantités fèces	DENSITÉ	N (c.c.) pr ‰	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pr ‰	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pr ‰	NaCl (gr.) par jour	Injections	Observations
	Moyennes											
	2702	179	16	1017	3600	483	0,9	0,13	1.5	0,21		
1 2	2720 2481	203	18	1017	4200	853	1,6	0,32	1,8	0,37	→ 2/100,000 par kilg.	
3	2430	64	22	1018	4000	256	0,6	0,04	2,4	0,15		Laisse une partie de sa ration.
4	2411	104	24	1021	8400	874	1,1	0,11	0,6	0,06		Id.
5 6	2272 2068	54	17	1016	6200	335	1,8	0,10	1 0	0,05		Laisse une grande partie.
7	2012	164	0	1031	13600	2220	4,0	0,66	3,0	0,49		Ne mange que 10 grs d'avoine.

Mort avec symptômes de botulisme entre le 5e et 6e jour.

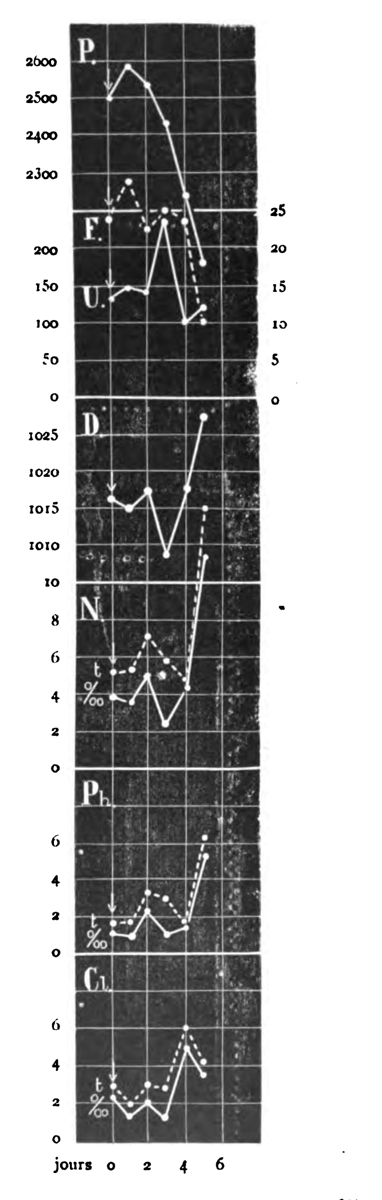
que dans les cas de botulisme, au moins les fonctions digestives, si pas les fonctions d'assimilation, déclinent.

IV. Toxine et antitoxine diphtériques.

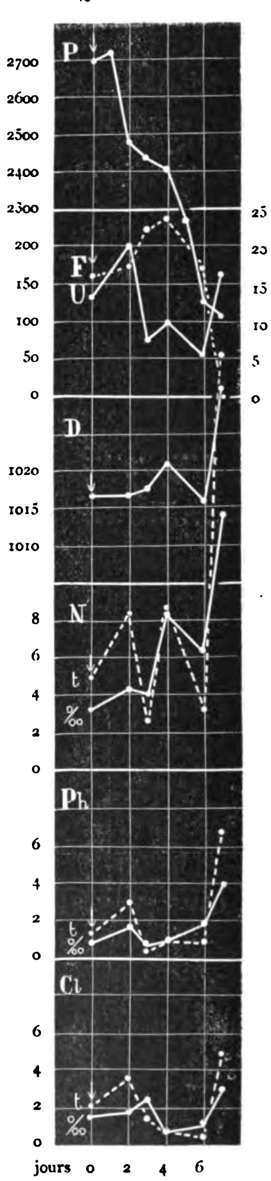
La toxine et l'antitoxine diphtériques, de même que la tétanine et l'antitétanine, ont déjà fait l'objet d'un très grand nombre de travaux. — Ainsi les lésions anatomiques provoquées par la toxine en particulier ont été décrites dans leurs grandes lignes par Behring, Löffler, Roux et Yersin, étudiées ensuite dans leurs détails par un grand nombre d'auteurs.

A ces recherches se rattachent les noms de Oertel, Lapique, Enriquez et Hallion, Courmont, Doyon et Paviot, Marinesco, etc.

GRAPHIQUE No 17. — *Botuline.*




GRAPHIQUE No 18. — *Botuline.*



Quant aux symptômes d'intoxication proprement dits, les modifications fonctionnelles et leur évolution ont aussi été précisées, en premier lieu par Behring, Roux et Yersin, puis par bien d'autres tels que

PROSKAUER et WASSERMANN (1), et plus récemment encore par ZAGARI et CALABRESE (2).

Les troubles provoqués dans les divers appareils ont été signalés, pour ce qui concerne les échanges respiratoires, la température et la thermogénèse, par ARLOING et LAULANIÉ (3).

COURMONT et DOYON (4) ont aussi étudié les modifications de la température.

Certaines particularités de l'intoxication telles que la période latente ont été l'objet de recherches de la part de ENRIQUEZ et HALLION (5), GUINARD et ARTAUD (6).

CALABRESE (7), de son côté, étudiant l'influence de l'infection sur l'alcalinité du sang a expérimenté en partie avec de la toxine diphtérique.

Par contre, même pour ces deux substances si importantes, nous n'avons trouvé dans toute la littérature, au sujet de l'élimination urinaire et de la nutrition intime, que quelques indications éparses, en particulier dans les publications concernant les recherches entreprises sur cette question par CHARRIN et ses élèves (8).

De même que pour la tétanine et l'antitétanine, le venin et l'antivenin, nos expériences ont porté sur les 3 points suivants :

1° Action de la toxine;

2° Action du sérum antitoxique.

3° Action de ces deux substances réunies sur les échanges nutritifs.

Vu l'importance pratique plus grande que présentent la toxine et l'antitoxine diphtériques, nous les avons étudiées avec un soin tout spécial; on nous permettra donc d'exposer cette question avec tous les détails qu'elle comporte. Nous terminerons ensuite notre travail par une étude comparée de l'action nutritive des différentes toxines et antitoxines que nous avons examinées.

---

(1) *Ueber die von den Diphteriebacillen erzeugte Toxalbumine.* D. med. Woch., 1891, n° 17.

(2) *Ricerche cliniche e espérimentale sulla tossina ed antitossina difterica.* Giornale internazionale delle scienc. medic. 1895, n° 18.

(3) Arch. de phys., 1895, n° 4, p. 675 et C. R. soc. Biol. 8 juin 1895.

(4) C. R. de soc. Biol. 8 juin 1895.

(5) Ibidem, 29 décembre 1894.

(6) Ibidem, 3 mars 1895.

(7) *Sul modo di comportarsi della alcalinita del sangue in rapporto alla immunita artificiella.* Il Policlinico, 1896, n° 2 et 4, p. 79.

(8) *Humeurs et sécrétions dans l'infection expérimentale.* C. R. Soc. Biol. février 1893. *Action phys. des toxines.* Revue générale des sciences, Janvier 1895.



Chapitre I. — Action de la toxine diphtérique de la sécrétion urinaire.

Nous avons étudié cette action dans les divers modes d'intoxication établis par ARONSON, BEHRING, ROUX et YERSIN, ZAGARI et CALABRESE, etc. et qu'il nous a été facile de reproduire.

La toxine employée (d'abord) a été mise gracieusement à notre disposition par l'Institut Pasteur : 0,1 c.c. de cette toxine amenait la mort d'un cobaye de poids moyen dans les 48 heures ; le lapin, animal sur lequel nous avons exclusivement expérimenté, étant plus sensible à la toxine (c'est l'inverse pour la culture selon BEHRING), la dose de 0,25 à 0,3 de c.c. fut suffisante pour amener l'empoisonnement aigu chez un animal de cette espèce du poids de 2500 grammes environ.

Nous exposons en premier lieu les variations du liquide urinaire sous l'influence de doses de toxine rapidement mortelles ;

Une seconde série d'expériences étudie cette élimination quand les symptômes sont subaigus ;

Une troisième quand ils sont chroniques ;

Enfin, en répétant les doses minimes semblables, graduellement augmentées, ou brusquement élevées après de premières injections faibles, nous avons tâché de surprendre les phénomènes urinaires quand l'immunité artificielle s'établit(1).

Nos expériences se divisent donc en quatre séries :

A. Intoxication aiguë : la mort survient dans les 48 heures.

B. Intoxication subaiguë : la mort survient en 3—5 jours.

C. Intoxication chronique : la mort survient au delà du 5e jour.

D. Intoxication non mortelle avec les diverses variantes que nous y avons apportées.

A) Intoxication aiguë. (Voir graphique nº 19.)

EXPÉRIENCE Nº 19. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	3427	26	101	1026	5040	498	2.5	0,26	2,7	0,28	
Après l'injection.	3291	23	125	1021	5400	695	1,7	0,21	7,0	0,87	Ration mangée.

(1) Dans toutes ces experiences, la toxine a été injectée sous la peau, le matin vers 9 heures, après que l'animal eût reçu sa ration.

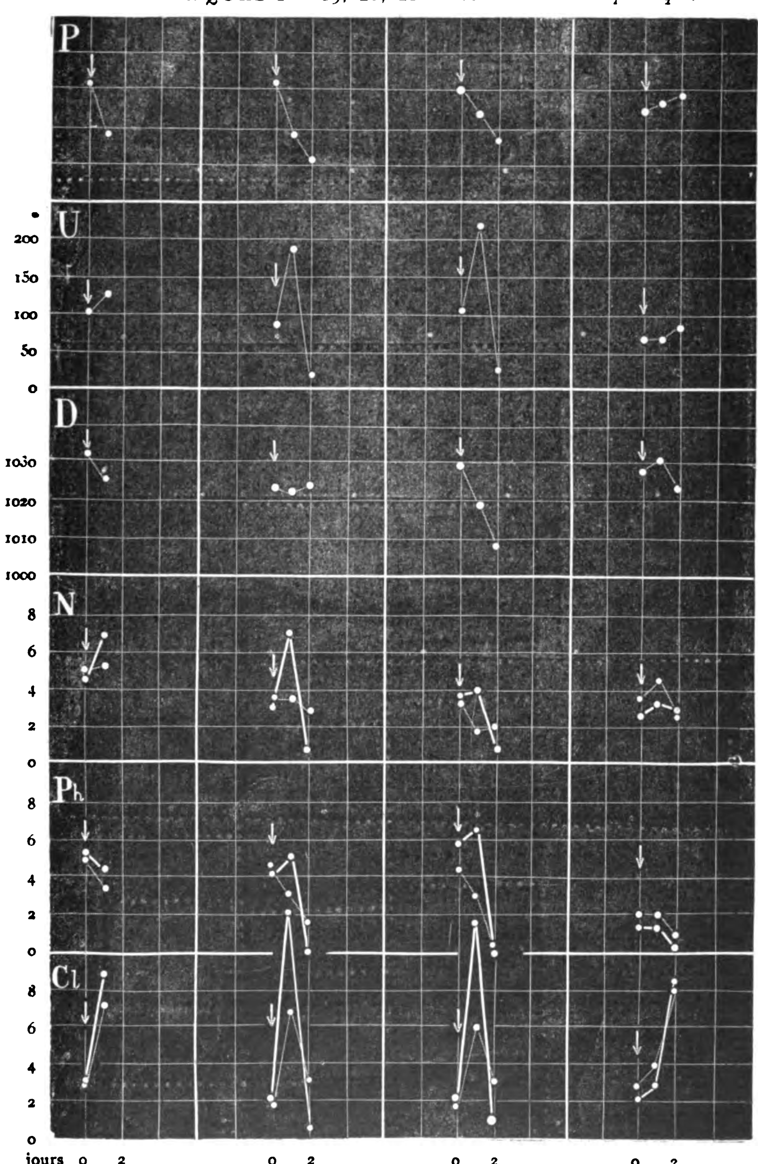


Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,25 c.c.; au total : 0,86 c.c.

Durée de survie : environ 24 heures.

Ce lapin pendant les 24 heures de survie présente une diminution du poids très notable.

GRAPHIQUES Nos 19, 20, 21 et 22. — *Toxine diphtérique.*



La quantité d'urine augmente tandis que la densité tombe relativement bas.

L'azote s'élève assez notablement quant à son °/₀₀ et à plus forte raison quant à son total.

Le phosphore descend d'un tiers environ au °/₀₀, et d'une façon absolue à peu près d'un cinquième.

Quant au chlore il augmente relativement de 2 à 3 fois et son total triplé.

Remarque. — Nous avons recueilli soigneusement les matières fécales avant et après l'intoxication. Nous ne relèverons cependant pas dans nos protocoles les variations concernant ce facteur, nous réservant d'en dire quelques mots dans nos conclusions.

EXPÉRIENCE N° 20. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par °/₀₀	par jour	par °/₀₀	par jour	par °/₀₀	par jour	
Avant l'injection.	2826	9	92	1018	3500	319	2,1	0,2	2,0	0,19	
Après l'injection. 1er jour.	2692	37	187	1017	3600	673	1,4	0,26	6,6	1,23	Ration mangée.
2e jour.	2610	9	18	1019	3000	54	0,8	0,01	3,0	0,05	Ration non mangée.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. 0,35 c.c.; au total : 1 c.c.

Durée de survie : 30—46 heures.

Le poids diminue notablement jusqu'à la mort.

L'urine est fortement augmentée le 1er jour, puis très diminuée le second jour.

La densité subit peu de modifications; de 1018, la moyenne, elle descend à 1017 pour remonter à 1019.

L'azote °/₀₀ augmente légèrement le 1er jour, puis descend le second.

L'azote total, par suite de la quantité d'urine, augmente de plus du double le 1er jour et descend fortement le second jour.

Quant au P_2O_5 le °/₀₀ diminue d'abord du tiers, puis des deux tiers et le total, à peine supérieur à la moyenne le 1er jour, est très minime le second jour.

La quantité de chlore °/₀₀ s'élève au triple de la moyenne pour se maintenir encore au-dessus de celle-ci le second jour.

Pour le chlore total, cette élévation est plus accentuée encore le 1er jour, la quantité d'urine étant aussi plus grande; la chute de celle-ci entraîne la diminution du chlore total le second jour.

EXPÉRIENCE N° 21. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	2190	18	111	1024	3566	375	2,1	0,29	1,9	0,22	
Après l'injection. 1er jour.	2136	30	226	1014	1800	406	1,4	0,32	4,8	1,08	
2e jour.	2072		34	1009	2000	68	inappréciable		2,7	0,08	Ration non mangée.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,25 c.c.; au total : 0.55 c.c.

Durée de survie : moins de 48 heures.

Mêmes modifications que chez les lapins des expériences précédentes.

Augmentation considérable de l'urine du premier jour; chute brusque et progressive de la densité.

Diminution marquée du ‰ de l'azote, de sorte qu'il y a à peine augmentation du total le premier jour.

Diminution aussi forte du ‰ du phosphore le premier jour; absence le second jour.

Quoique les ‰ de N et de P aient diminué de moitié, celui du chlore est plus que doublé le premier jour et encore supérieur à la moyenne le second jour; le total de NaCl le premier jour dépasse un gramme.

EXPÉRIENCE N° 22. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	2660	17	73	1023	3667	250	0,99	0,07	2.7	0,2	
Après l'injection. 1er jour.	2670	29	73	1026	4600	336	0,93	0,07	3,9	0,27	Ration mangée.
2e jour.	2685	18	90	1018	2500	285	0,5	0,045	8,1	0,73	Ration laissée.

Quantité de toxine injectée : par kilog. : 0,18 c.c.; au total : 0,5 c.c.

Durée de survie : moins de 48 heures.

Le poids au lieu de diminuer a augmenté; ce qu'explique l'absence de diurèse que nous avons vue apparaître chez les trois premiers lapins.

La densité augmente d'abord pour diminuer ensuite.

La quantité d'urine reste la même le premier jour, augmente légèrement le second.

Le °/₀₀ d'azote augmente le premier jour et diminue le second.

La quantité absolue demeure les deux jours au-dessus de la moyenne.

Le phosphore, tant au °/₀₀ qu'au total, descend, mais très légèrement en comparaison avec les chutes si caractéristiques des expériences nos 19, 20, 21.

Remarque. — Comme on peut s'en convaincre, les modifications précitées survenues chez ce lapin diffèrent de celles des trois lapins précédents quantitativement, mais non qualitativement; la différence s'explique totalement par l'absence de polyurie.

Résumé (voir graphiques nos 19, 20, 21, 22, et comparer également les expériences nos 29 et 32). — Les phénomènes constants dans l'intoxication aiguë sont donc :

1° Diminution en poids à partir de l'injection, due le premier jour à l'augmentation des excreta, le second jour à l'anorexie;

2° Augmentation puis diminution du taux journalier de l'urine;

3° Diminution quelquefois très forte de la densité de l'urine;

4° Augmentation relative et absolue de l'azote le premier jour, diminution le second jour;

5° Diminution relative du phosphore les deux jours; augmentation absolue le 1er jour, diminution le second;

6° Augmentation très considérable tant relative qu'absolue du chlore le premier jour; l'augmentation du °/₀₀ se maintient le second jour quoique moins forte, tandis que la quantité absolue peut quelquefois être subnormale.

Outre les modifications du poids, de l'urine, de la densité, de l'azote et du phosphore, le phénomène le plus caractéristique est l'augmentation du chlore, qui tout en étant accompagné d'un certain accroissement parallèle de l'azote et du phosphore dépasse très notablement le taux de ceux-ci.

Remarquons que ce phénomène de l'hyperchlorurie ne semble avoir été signalé dans aucune des recherches expérimentales sur les échanges nutritifs, pas plus en ce qui concerne les maladies infectieuses que dans les intoxications, pas plus chez le lapin que chez les autres animaux ou chez l'homme.

B) Intoxication subaiguë. (Voir graphiques nos 23, 24, 25, 26.)

EXPÉRIENCE No 23. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	2150	23	98	1022	3240	314	0,23	0,23	2,9	0,3	
Après l'injection. 1er jour.	2190	20	182	1017	2400	436	1,2	0,23	3,9	0,7	
2e jour.	2054	21	62	1014	3600	223	0,35	0,021	4,3	0,27	Laisse car. 122 gr. av. 75 »
3e jour.	1973	12	50	1013	2200	110	0,075	0,004	3,8	0,19	Laisse toute sa ration.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,12 c.c.; au total : 0,25 c.c.

Durée de survie : 3 jours.

L'urine est très considérable le premier jour et diminue le 2e et le 3e.

La densité tombe, même le 2e et le 3e jour.

Le ‰ d'azote est moindre le premier jour, se relève le 2e et redescend le 3e; son total est supérieur à la moyenne le 1er jour et lui est graduellement inférieur le 2e et le 3e.

Le ‰ du phosphore diminue du premier au 3e jour; le total fait de même le 2e et surtout le 3e jour.

Quant au ‰ de chlore, il est supérieur à la moyenne pendant les 3 jours et le total ne lui est sensiblement inférieur que le 3e jour.

EXPÉRIENCE No 24. — *Toxine diphtérique.*

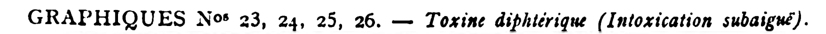
	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	2257	20	104	1018	2800	259	1,6	0,17	1,5	0,15	
Après l'injection. 1er jour.	2326	25	182	1014	2400	437	7,5	0,14	4,7	0,85	
2e jour.	2080	16	138	1016	2600	359	1,6	0,21	6,0	0,82	N'a pas mangé.
3e jour.	1928	—	5	—	—	—	—	—	—	—	N'a pas mangé.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,20 c.c.; au total : 0,45 c.c.

Durée de survie : plus de 3 jours.

Diminution du poids et de la densité de l'urine dont il y a augmentation de la quantité le 1er et le second jour.

Le °/₀₀ d'azote varie inversement à la quantité d'urine, tandis que le total est supérieur à la moyenne.


GRAPHIQUES Nos 23, 24, 25, 26. — *Toxine diphtérique (Intoxication subaiguë).*

Le phosphore diminue le premier jour pour retourner à la normale le second jour.

Le °/₀₀ de chlore augmente de telle manière que son total dépasse 5 à 6 fois la moyenne.

EXPÉRIENCE N° 25. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	2520	23	135	1021	3440	423	1,5	0,23	2,5	0,34	
Après l'injection. 1er jour.	2510	51	100	1029	5600	560	3,0	0,3	3,8	0,38	
2e jour.	2276	30	300	1011	1400	420	0,15	0,05	3,7	1,11	A mangé toute sa ration.
3e jour.	2217	9	66	1012	1700	112	0,05	0,03	6,1	0,40	N'a pas mangé.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,10 c.c.; au total : 0,25 c.c.
Durée de survie : plus de 3 jours.

Même diminution progressive du poids; la polyurie n'existe que le 2e jour; elle est très considérable; aussi, la densité se relève-t-elle plutôt le 1er jour, mais tombe très bas le 2e et le 3e jour.

Le ‰ d'azote se relève également le 1er jour et se réduit de moitié le 2e et le 3e jour. Son total dépasse la moyenne le 1er jour et lui est égal le 2e jour.

De même le ‰ du P augmente le 1er jour et diminue le 2e et surtout le 3e jour.

Par contre, le ‰ de Cl est supérieur à la moyenne même le 2e et surtout le 3e jour, de sorte que le 2e jour l'animal élimine plus de 1 gramme de NaCl, et le 3e jour même plus encore que la quantité normale.

Faisons remarquer que la température moyenne des trois jours précédant l'injection est de 39°4 ; le lendemain de celle-ci la température vespérale était de 40°2, le second jour de 39°4, le troisième de 37° 9. Enfin, au moment de la mort, elle n'était que de 33°5.

EXPÉRIENCE N° 26. — *Toxine diphtérique.*

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
avant l'injection.	2452	20	108	1020	3040	316	1,9	0,19	2,7	0,29	
Après l'injection. 1er jour.	2317	26	157	1018	2400	337	1,0	0,16	5,1	0,80	
2e jour.	2272	—	100	1016	2400	240	1,3	0,13	4,7	0,47	Laisse avoine, 25 gr.
3e jour	2150	6	62	1020	3800	236	1,1	0,07	5,1	0,32	Laisse tout.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,08 c.c.; au total : 0,2 c.c.

Survie : un peu plus de 3 jours.

Comme dans les expériences rapportées précédemment, le poids baisse de plus en plus, l'urine monte en quantité le premier jour pour descendre au dessous de la moyenne, surtout le 3e jour.

La densité de l'urine présente des modifications inverses à celle de la quantité.

L'additionnée d'acide nitrique démontre la présence de l'albumine dès le premier jour.

L'azote °/₀₀ diminue les deux premiers jours pour s'élever avant la mort.

Le total subit les variations de l'urine combinées à celle du °/₀₀.

Le chlore °/₀₀ augmente du double environ pendant les trois jours et par là, son total se maintient fort au dessus de la moyenne.

Le phosphore °/₀₀ et son total, malgré l'augmentation de la quantité d'urine, est encore en dessous du taux moyen même le 1er jour.

Les mensurations de température révèlent au second jour le matin 40°2, le soir 39°9 et le lendemain apparaît l'hypothermie caractéristique qui s'accentue jusqu'à la mort, le 3e jour vers midi et demi : le thermomètre ne marque plus au dernier moment que 28°.

Résumé (voir graphiques nos 23, 24, 25, 26) :

1° Le poids baisse de la même manière que dans l'intoxication aiguë, c'est-à-dire d'une façon rapide. (La diminution légère en poids dans l'expérience n° 22 s'explique probablement par la rétention vésicale de l'urine.)

2° L'élimination de l'urine au point de vue de la quantité, suit également la même marche que dans les empoisonnements qui évoluent endéans les 48 heures et comprend les deux mêmes phases, l'une fortement ascendante, l'autre fortement descendante.

3° La densité varie inversement à la quantité d'urine et présente donc les mêmes variations que dans l'intoxication aiguë.

4° L'azote °/₀₀ tend généralement à diminuer puis à augmenter; la quantité absolue présente une première période de croissance, puis une seconde période de décroissance proportionnée au taux de l'urine.

5° La quantité absolue et relative du phosphore diminue.

6° Quant au Cl °/₀₀ il présente une augmentation presque toujours croissante; le taux quotidien monte régulièrement pendant un à deux jours une ascension brusque et très considérable, puis une chute, tout en restant encore au dessus de la moyenne.



Comme pour l'intoxication aiguë, la marche de l'élimination du chlore diffère donc de celle de N et de P.

C) Intoxication chronique mortelle.

EXPÉRIENCE N° 27. — *Toxine diphtérique.* (Voir graph. n° 27.)

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Avant l'injection.	2557	21	95	1017	2540	234	1,48	0,13	2,6	0,24	
Après l'injection.											
1er jour.	2600	21	76	1019	2100	159	0,6	0,05	6,0	0,45	
2e »	2388	34	261	1014	2200	574	0,1	0,29	5,0	1,31	
3e »	2364	—	7	—	—	—	—	—	—	—	Non mangée.
4e »	2265	—	80	1020	4800	384	0,2	0,17	5,4	0,40	Laisse { A 50. C 96.
5e »	2253	12	—	—	—	—	—	—	—	—	Laisse { A 28. C 73.
6e »	2217	—	8	—	—	—	—	—	—	—	Non mangée.
7e »	2124	7	33	1016	3200	105	traces	traces	1,9	0,06	Id.
8e »	2033	5	71	1015	5800	411	»	»	2,0	0,14	Id.
9e »	1930	—	116	1018		789	0,05	0,006	1,5	0,17	Laisse { A 50. C 117.
10e »	1890	26	60	1021	7600	436	0,09	0,05	1,7	0,10	Non mangée.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,75 c.c.; au total : 0,22 c.c.
Durée de survie : 9 jours.

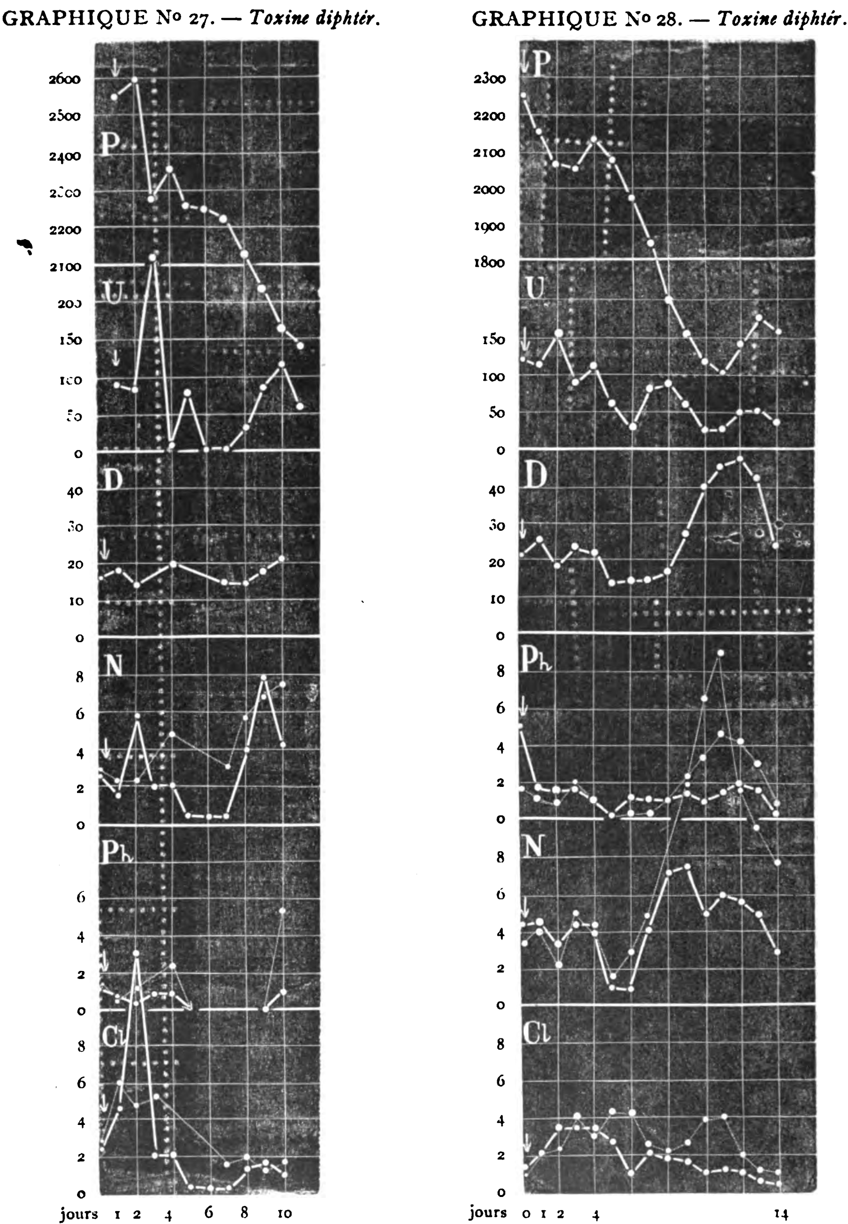
A la fin du premier jour, le poids est plutôt légèrement augmenté, mais au 2e jour, par suite de la diurèse abondante et de l'inanition complète, survient une chute brusque du poids : celui-ci continue à diminuer, mais à moindre degré, les 3e, 4e, 5e et 6e jours; les 7e, 8e et 9e jours la perte en poids s'accroît derechef, en même temps que l'urine augmente.

Comme nous le disions déjà, une forte polyurie apparaît au 2e jour, tandis que du 3e au 6e jour et même au 7e il y a de l'anurie relative; les trois derniers jours de la vie, surtout le 9e jour, l'urine devient de nouveau relativement et même absolument abondante.

Le ‰ d'azote est inférieur à la moyenne le 1er et le 2e jour, la dépasse notablement pendant l'inanition, puis les 5 derniers jours survient une augmentation progressive; le total de l'azote, inférieur à la moyenne le 1er jour, la dépasse de moitié le 2e jour, est très minime les quatre jours suivants et augmente notablement à l'approche de la mort.

Le ‰ de Ph. tombe dès le 1er jour, dépasse seulement la moyenne pendant l'inanition et, pendant les trois jours qui précèdent la mort, il n'existe qu'à l'état de traces — tandis que dans l'urine agonique il augmente subitement. — Son total journalier ne dépasse la moyenne que le second

GRAPHIQUE No 27. — *Toxine diphtér.* GRAPHIQUE No 28. — *Toxine diphtér.*



jour et est extrêmement réduit pendant toute la période de survie, surtout du 5e – 9e jour.

Les oscillations du chlore se distinguent ici à nouveau de celles de P et de N ; ainsi, le °/oo est de 2—3 fois plus élevé le 1er et le 2e jour et même au milieu de la période anurique ; dans la période finale, il ne présente pas l'augmentation relative et croissante de l'azote.

Le total journalier de Cl est plus du double le 1[er] jour, et 6—7 fois plus élevé le 2[e] jour, il est évidemment minime du 3[e] au 6[e] jour, et n'atteint pas la moyenne pendant les 4 derniers jours.

EXPÉRIENCE N° 28. — *Toxine diphtérique; Intoxication chronique mortelle.* (Voir graphique n° 28.)

	POIDS	Quantités fèces (gr.)	Quantités urines (c.c.)	DENSITÉ	N (c.c.) par °/₀₀	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) par °/₀₀	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) par °/₀₀	NaCl (gr.) par jour	Ration
Avant l'injection.	2260	—	118	1021	3650	423	1,8	0,44	1,2	0,14	
Après l'injection.											
1[er] jour.	2146	—	110	1025	4000	440	1,4	0,16	2,0	0,22	
2[e] »	2068	—	157	1018	2200	345	1,0	0,16	2,4	0,38	Laisse A. 43.
3[e] »	2058	—	91	1022	5000	455	1,9	0,18	4,0	0,26	Mangée.
4[e] »	2132	10	110	1021	4000	440	1,0	0,16	3,2	0,35	Id.
5[e] »	2076	10	61	1013	1600	98	0,4	0,02	4,3	0,26	Id.
6[e] »	1980	—	30	1014	2800	84	0,05	0,01	4,2	0,[illegible]3	Laisse { A. 50. C. 82.
7[e] »	1848	11	83	1015	4800	398	0,1	0,008	2,4	0,20	Laisse { A. 50. C. 103.
8[e] »	1708	12	90	1017	8200	738	0,9	0,08	2,0	0 18	Laisse { A. 50. C. 134.
9[e] »	1612	—	63	1028	12000	756	2,2	0,14	2.5	0,16	Non mangée.
10[e] »	1530	—	30	1040	16400	492	3,7	0,11	3,8	0,11	Id.
11[e] »	1506	—	31	1046	19000	589	4.7	0,15	4,0	0,12	Laisse { A. 42. C. 173.
12[e] »	1581	7	49	1048	12000	588	4,4	0,22	2,0	0,10	Laisse A. 50.
13[e] »	1553	—	53	1042	9600	509	3.2	0,17	1,2	0,06	Id. A. 42.
14[e] »	1515	—	40	1024	7600	304	0,7	0,03	0,9	0,04	Non mangée.

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,065 c.c.; au total : 0,15 c.c.
Durée de survie : 13 jours.

Diminution du poids du 1[er] au 4[e] jour, pendant lequel survient un léger relèvement, auquel succède le 5[e] jour un abaissement de plus en plus marqué jusqu'à l'avant veille de la mort; à ce moment, survient un nouveau relèvement du poids durant 2 jours, ce qui s'explique par la réapparition de l'appétit.

La quantité d'urine n'est supérieure à la moyenne que le 2[e] jour, elle diminue ensuite de plus en plus jusqu'au 6[e], se relève alors pendant deux jours et descend de nouveau très-bas.

Quant à la densité, outre les variations déjà rencontrées dans les expériences précédentes, remarquons qu'elle descend très notablement sous la moyenne du 3[e] au 9[e] jour, et cela, malgré la minime quantité d'urine, et malgré l'inanition relative dans laquelle se trouve l'animal; à partir du 10[e] jour seulement, elle se relève manifestement et dépasse la moyenne d'une manière analogue à la densité des urines du lapin en inanition.

De même, la moyenne du ‰ et du total de l'azote devient inférieure à la normale jusqu'au 9e jour; un relèvement s'est produit depuis le 7e jour, dépassant très notablement la normale à partir du 9e.

La quantité relative et absolue du P_2O_5 présente les mêmes variations que l'azote, avec la seule différence que le total pendant la période finale ne dépasse pas sensiblement la moyenne normale.

Le ‰ du chlore, par contre, augmente le 3e jour, persiste pendant 3 jours à un niveau élevé, descend ensuite vers la normale sans l'atteindre, se relève à nouveau, pour présenter une diminution rapide pendant la période finale. Pendant 5 jours le total de NaCl dépasse la moyenne normale, puis il devient de plus en plus inférieur jusqu'à la mort. Il existe donc, pour ce lapin aussi, une discordance manifeste entre l'élimination de l'azote et du phosphore d'une part, et du chlore d'autre part. En outre, les variations du ‰ d'azote et de phospore surtout, évoluent d'une manière toute différente de celle présentée par un lapin en inanition.

La température prise chez cet animal montre une poussée fébrile se manifestant dès le lendemain du jour de l'injection, et se maintenant pendant 48 heures environ pour disparaître les jours suivants.

Inappétence très-marquée qui s'accentue jusqu'au 9e jour, où elle est absolue; l'animal reprend un peu de nourriture les trois derniers jours, de là le relèvement du poids.

Dans ce cas-ci la paralysie n'apparait que le 13e jour, mais la mort suit beaucoup plus rapidement : les muscles intercostaux sont entrepris peu à peu, de là une gêne respiratoire très marquée.

Quant à l'absence de fèces pendant un grand nombre de jours, elle est due probablement à ce qu'elles ont été reprises par l'animal, chose qui arrive quelquefois.

Résumé (voir graphiques 27 et 28).

1° Le poids diminue progressivement jusqu'à la mort, et d'autant plus rapidement que l'inappétence est plus complète; il peut se relever si celle-ci diminue, ce qui arrive quelquefois pendant les derniers jours de la vie.

2° La quantité d'urine augmente ordinairement le deuxième jour de l'injection, puis descend au dessous de la normale.

3° La densité ne reste à peu près normale que dans l'expérience 27, tandis que dans les trois autres elle présente une période de diminution marquée, puis elle peut se relever vers la normale ou la dépasser suivant la durée de l'inanition.

4° Les modifications de l'azote sont peu sensibles pendant les premiers

jours, puis survient une diminution parallèle à celle de l'urine; quelquefois avant la fin, on peut observer une augmentation, concuremment à celle du poids et à la réapparition plus ou moins complète de l'appétit.

5° Le P_2O_5 après être resté stationnaire diminue notablement, et finalement peut se relever, si la durée de survie est suffisante.

6° Le chlore tant relatif qu'absolu augmente pendant la première période; puis survient une phase de diminution, pouvant aller jusqu'en dessous de la moyenne; s'il y a inanition vraie, on peut observer une augmentation finale.

Nous retrouvons donc encore une fois, comme pour l'intoxication aiguë et subaiguë, d'abord un stade réactionnel, caractérisé par une plus grande élimination d'urines, avec ou sans augmentation absolue de l'azote et du phosphore, mais avec augmentation absolue et relative constante du chlore dans tous les cas. Puis une seconde période, pendant laquelle le poids continue à baisser, et la quantité d'urines devient minimale, à l'inverse de ce qui se passe dans la première phase. Notons qu'elle présente cette caractéristique remarquable, qu'elle diffère et de l'urine d'inanition et de celle de la fièvre par sa densité subnormale et par sa teneur relative et absolue en N et P (quelquefois en Cl).

On peut constater que d'après la durée de l'intoxication chronique, les modifications urinaires de la période finale peuvent différer. (Cfr. aussi expér. nos 30 et 31.)

D) Intoxication chronique non mortelle.

EXPÉRIENCE N° 29. — *Toxine diphtérique.* (Voir graphique n° 29)

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,06 c.c.; au total : 0,14 c.c.

Ce lapin reçoit 22 jours plus tard une dose dix fois plus forte.

La première injection provoque seulement une diminution lente, mais encore assez marquée du poids; en effet, le jour de l'injection, l'animal pèse 2294 grammes et la moyenne des 5 jours qui précèdent, est de 2260 grammes; cinq jours après l'injection ce poids descend à 2107 gr. Au bout de ce temps la tendance à se relever apparaît si bien qu'au quinzième jour la moyenne est de nouveau atteinte, puis dépassée.

A la diminution du poids correspond une augmentation marquée de l'urine, qui revient au taux ordinaire et descend même au dessous de celui-ci à partir du 6e jour, la diminution de l'urine étant généralement en rapport avec un relèvement du poids.

La densité descend les premiers jours pendant la polyurie, et reste même subnormale du 6e au 13e jour.

Le °/₀₀ d'azote et de phosphore de même que la quantité absolue, présente d'abord une diminution, puis une augmentation plus forte après le 5e jour; ces valeurs deviennent légèrement subnormales, puis retournent à la moyenne.

La quantité absolue et relative du chlore augmente sensiblement du 2e au 4e jour ainsi que du 11e au 14e jour; en réalité, ces augmentations

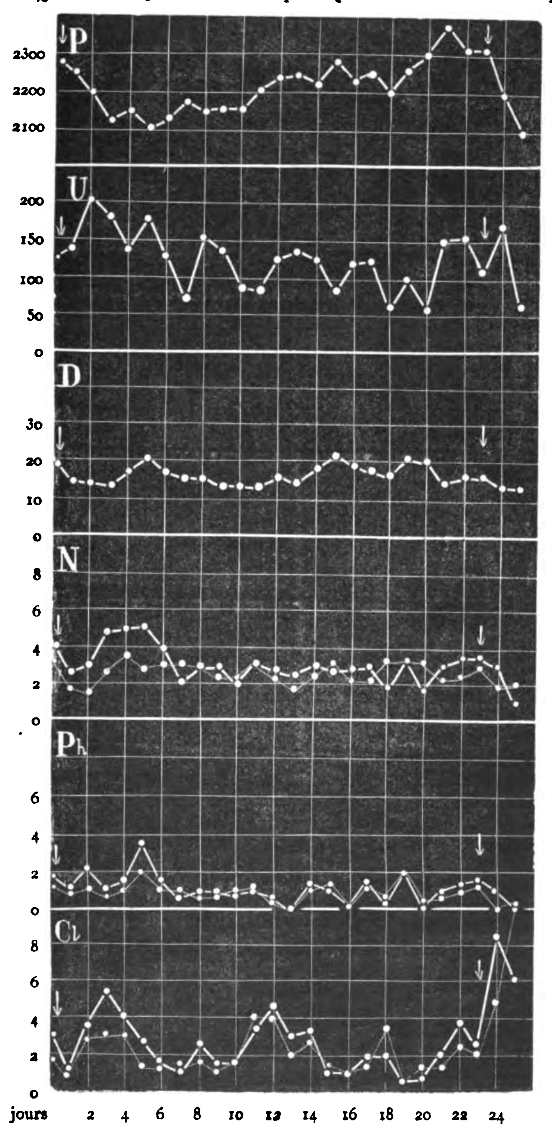
JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	
6/1 96	2433	8	191	1018	2800	534	1,6	0,30	1,9	0,36	
7	2480	9	130	1017	3100	403	1,4	0,18	3,5	0,45	
8	2450	7	176	1017	3200	563	1,8	0,32	3,3	0,58	
9	2382	—	170	1016	2800	476	1,2	0,20	3,1	0 53	
10	2340	—	186	1019	4000	744	1,4	0,26	3,0	0,56	
11	2263	16	153	1015	2600	397	1,1	0,17	2,6	0,55	
12	2242	18	133	1022	4000	532	2,1	0,28	3,4	0,45	
13	2250	12	119	1017	3200	380	1,8	0,21	1,7	0.20	
14	2270	22	97	1022	3600	358	1,5	0,15	1,4	0,14	
15	2247	17	99	1017	3200	316	1,0	0,10	1,0	0,10	
16	2294	18	140	1014	1800	252	0,8	0,11	0,8	0,11	**Le 16, injection de 0,13 de toxine.**
17	2254	7	203	1014	1400	284	1,1	0,22	2,6	0,33	
18	2200	18	184	1013	2500	460	0,7	0,13	2,9	0,53	
19	2132	9	136	1917	3600	489	1,2	0,16	2,9	0,39	
20	2152	12	174	1020	3000	522	2,0	0,35	1,3	0,23	
21	2107	12	130	1017	3200	416	1,2	0,16	1,2	0,16	
22	2130	9	68	1015	3200	217	0,6	0,04	1,4	0,09	
23	2177	10	153	1015	2000	306	0,4	0,06	1,6	0,24	
24	2154	13	139	1013	2200	305	0,5	0,07	1,2	0,17	
25	2164	17	87	1013	2200	191	0,7	0,06	1,7	0,15	
26	2164	21	84	1013	3200	310	0,9	0,08	4,1	0,34	
27	2203	19	117	1016	2200	257	0,5	0,06	3,9	0,46	
28	2228	13	140	1014	1700	238	traces	traces	2,1	0,29	
29	2243	20	130	1018	2400	312	1,1	0,14	2,6	0,34	
30	2240	16	87	1021	3000	261	1,1	0,09	1,4	0,12	
31	2285	23	119	1019	2200	261	0,2	0,02	0,8	0,09	
1/2	2260	24	129	1018	2200	283	1.3	0,17	1,6	0,21	
2	2252	9	61	1017	3200	195	0,6	0,04	3,5	0,21	
3	2208	13	98	1021	3400	333	0,9	0,10	0,6	0,06	
4	2270	10	57	1020	3300	188	0,2	0,01	1.2	0,07	
5	2310	21	152	1015	2200	334	0,7	0,11	1,4	0,21	
6	2370	19	154	1016	2400	369	1,0	0,15	2,5	0,39	
7	2318	23	121	1016	3000	363	1.4	0,17	2,0	0,24	
8	2320	28	173	1013	1900	328	0,5	0,09	5,0	0,86	**Le 8, injection de 0,6 par kg.**
9	2200	6	62	1013	2100	130	0,8	0,05	10,0	0,62	**Laisse toute sa nourriture.**
10	2109		Mort le 10 à 2 heures								**Pour l'autopsie v. expér. n° 30.**

ne sont de loin pas aussi marquées que dans les intoxications plus intenses des expériences précédentes, ainsi que dans l'empoisonnement aigu que nous produisons chez ce lapin-ci 22 jours après la première injection.

Le petit tableau suivant (voir fin du tableau n° 29), ainsi que la fin du graphique, démontrent la différence qui existe entre les variations des divers points étudiés de l'intoxication aiguë, d'avec ceux d'une intoxication non mortelle.

	POIDS	Quantités fèces (gr.)	Quantités urines (c.c.)	DENSITÉ	N (c.c.) par ‰	N (c.c.) par jour	P_2O_5(gr.) par ‰	P_2O_5(gr.) par jour	NaCl(gr.) par ‰	NaCl(gr.) par jour	Ration
Avant l'injection.	2217	17	116	1017	2860	317	0,73	1,66	1,66	0,19	
Après l'injection. 1er jour.	2200	28	173	1013	1900	328	0,5	0,09	5,0	0,89	
2e jour.	2109	6	62	1013	2·00	130	0,8	0,05	10,0	0,62	**Laisse toute sa nourriture.**

GRAPHIQUE N° 29. — *Toxine diphtérique. Intoxication chronique non mortelle.*



En résumé : chute du poids et de la densité, du phosphore et de l'azote, tant au ‰ qu'au total.

Augmentation de la quantité d'urines le premier jour, diminution le second.

De nouveau, augmentation considérable du ‰ du chlore, quadruplé le premier jour, 8 fois plus grand le jour suivant; le total, presque quintuplé d'abord, reste encore triple le jour suivant.

EXPÉRIENCE N° 30. — *Toxine diphtérique; Intoxication chronique non mortelle.* (Voir graphique n° 30.)

Quantité de toxine injectée : 1° par kilogr. : 0,055 c.c.; au total : 0,11 c.c.
2° 7 jours après : id.

Durée de survie après la 2e injection : 9 jours.

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		N Kjeldahl			Température	Observations
		fèces	urines		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour c.c.	par jour mgr.		
19/12 95	2450	27	115	1023	3200	368	2,5	0,28	2,5	0,28					
20	2400	19	70	1023	3400	238	1,3	0,08	3,9	0,27					
21	2440	18	128	1020	2200	281	2,4	0,30	1,9	0,24					
22	2418	21	83	1023	2600	217	2,2	0,17	1,7	0,14					
23	2420	23	100	1024	2800	280	2,3	0,22	1,6	0,16					
24	2416		147	1022	3000	441	1,1	0,28	2,1	0,30					
25	2425		83	1024	4000	332	1,5	0,12	2,0	0,16					
26	2480	161	109	1017	2400	261	0,7	0,08	1,6	0,17					
27	2473	moy.	124	1018	2800	347	1,2	0,14	0,8	0,09	611	507	1118		
28	2458	23	106	1021	3000	318	1,5	0,16	1,9	0,20					
29	2431		166	1018	2600	432	1,3	0,21	1,5	0,24					
30	2441		95	1020	3200	304	1,4	0,12	1,8	0,17					
31	2490	29	176	1019	2600	457,6	2,0	0,34	5,5	0,96	702	629	1421		Le 31, 0,04 c.c. par kgr.
1/1 96	2430	18	160	1016	2100	336	2,1	0,32	2,3	0,36	720	365	1085		
2	2433	28	114	1020	3400	387,6	1,9	0,22	3,6	0,41	706	569	1275		
3	2445	29	100	1019	3200	320	1,5	0,15	2,0	0,20	670	527	1197		
4	2452	19	120	1014	2400	288	0,5	0,06	2,2	0,26	564	403	967		
5	2482	16	128	1015	3000	374	1,2	0,16	2,1	0,27	755	403	1158		
6	2454	20	149	1020	3000	447	1,2	0,19	1,4	0,21					
7	2428		131	1017	2800	367	1,1	0,15	1,6	0,21					
8	2434	95	146	1017	3200	467	1,9	0,28	2,8	0,41	748	385	1133		
9	2383	moy.	140	1019	3400	476	2,1	0,29	4,1	0,58					
10	2432	19	118	1024	5000	590	2,8	0,34	4,3	0,51					
11	2463		170	1017	1400	408	1 9	0,32	3,9	0,66					
12	2427		135	1020	3200	432	1,8	0,24	1,9	0,26					
13	2464	110	104	1020	3000	312	0,9	0,09	2,3	0,24					
14	2450	moy.	139	1019	3600	500	1,4	0,20	1,9	0,26	767	365	1132		
15	2453	18	150	1017	3400	510	1,8	0,27	1,9	0,28					
16	2482		170	1019	4000	680	2,0	0,35	2,4	0,41					
17	2455		122	1020	4600	561	1,8	0,22	2,2	0,27					
18	2461	36	183	1015	3200	586	1,4	0,26	4,2	0,77	1127	646	1769		Le 18, nouvelle injection.
19	2338	31	146	1014	3200	467	1,3	0,20	4,1	0,58	806	572	1378		
20	2290	18	129	1014	2400	309,6	0,8	0,12	4,9	0,63	559	315	874		
21	2364	19	14	1012	600	84	tr.	tr.	4 8	0,07	91	285	376		
22	2467	19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	285	285		
23	2452	17	101	1011	2400	242	tr.	tr.	3,9	0,39	424	285	527		Laisse toute sa ration.
24	2288	0	39 +40 vessie	1012	3000	237	»	»	3,5	0,26	398	—	398		Id.

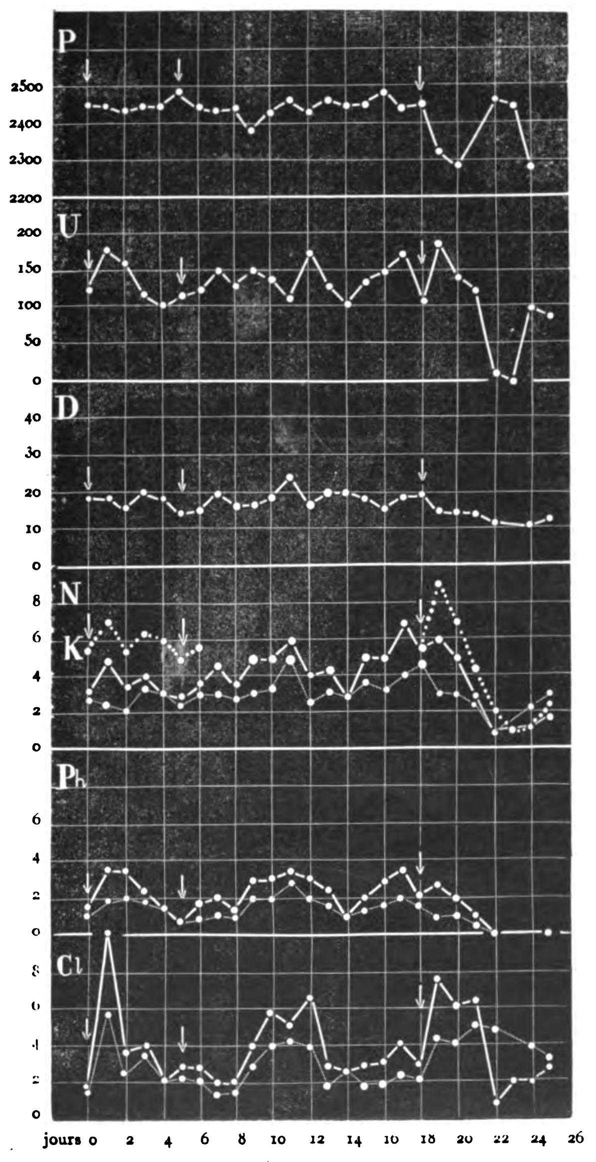
Mort dans la nuit du 24 au 25.

Autopsie : le 25 à 4 heures.

Estomac : vide, pas d'altérations sensibles.

Intestin : légère congestion.

GRAPHIQUE N° 30. — *Toxine diphtérique; Intoxication chronique non mortelle.*



Foie : 125 grs, consistance diminuée, volume assez augmenté, congestion périlobulaire.

Reins : 11 grs, congestion diffuse, consistance amoindrie.

Capsules surrénales : pas d'altérations macroscopiques.

Larynx : Congestion légère sous les cordes vocales.

Au niveau de la première injection se trouve une plaque nécrotique de la dimension d'une pièce de 5 francs, épaisse de 0,5 ctm. environ et comprenant tous les plans cellulaires superficiels jusqu'aux muscles.

Au niveau de la seconde injection, congestion peu étendue et peu profonde.

A l'inspection du graphique on constate que le poids baisse graduellement dès la première injection jusqu'au 7e jour, moment de la seconde injection, et jusqu'au 5e jour après cette dernière; puis survient une chute brusque qui dure pendant 5 jours, jusqu'à la mort.

La quantité d'urine est augmentée le 3e jour après la première injection, les 2e et 3e jours après la seconde injection ; après une forte diminution survient une nouvelle augmentation les trois derniers jours de la vie.

La densité devient subnormale pendant deux jours avant la seconde injection, puis pendant six jours après celle-ci; elle se relève et tend à dépasser la moyenne pendant les trois derniers jours.

La quantité relative et absolue d'azote et de phosphore, présente une augmentation du 3e—4e jour après la première injection, et le 2e jour après la seconde injection; puis survient une diminution marquée qui précède l'augmentation finale.

Le chlore, tant ‰ qu'au total, augmente brusquement le 1er jour après la première injection; cette augmentation diminue d'abord brusquement, puis lentement, et le 3e jour après la seconde injection survient une nouvelle augmentation passagère.

Ajoutons qu'à partir du 3e jour après la seconde injection, l'animal laisse la majeure partie de son avoine et à partir du 5e jour, la plus grande partie aussi des carottes.

EXPÉRIENCE No 31. — *Toxine diphtérique; Intoxication chronique non mortelle.* (Voir graphique no 31.)

Quantité de toxine injectée :

1o par kilogr. : 0,04 c.c.; au total : 0,1 c.c.

2o » » 0,02 c.c.; » » 0,05 c.c. 5 jours après.

3o » » 0,05 c.c.; » » 0,12 c.c. 13 jours après la seconde.

Durée de survie après cette dernière injection : 7 jours.

A la suite de la première et de la seconde injection survient seulement une diminution légère et passagère du poids. A la suite de la 3e injection, il existe pendant 2 jours une diminution brusque et plus marquée du poids, celui-ci se relevant bientôt à son niveau normal et présentant de nouveau une chute brusque le jour de la mort.

A ces diminutions en poids correspondent des augmentations proportionnelles de l'urine et, disons-le en passant, des fèces.

La densité du liquide urinaire, qui diminue à peine après la première et la seconde injection, tombe graduellement après la troisième injection jusqu'à 1010.

La quantité relative et absolue de l'azote ne se modifie pas sensiblement après la première injection; elle s'accroît graduellement après la seconde, et tombe rapidement à partir de la troisième.

L'élimination du phosphore se modifie dans sa marche générale comme celle de l'azote, à part qu'après la première injection le °/₀₀ et le total augmentent d'une manière sensible.

Par contre, le chlore s'élève brusquement le premier jour après la première injection, du 3e au 6e jour après la seconde, du 1er au 3e jour après la troisième.

Les effets de la dernière injection sont à rapprocher de ceux constatés dans l'intoxication chronique mortelle.

JOURS.	POIDS.	Quantités		DENSITÉ.	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr)		Ration laissée	Observations
		fèces.	urines.		pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour		
11/2	2220	21	45	1018	2200	99	1,5	0,07	2,0	0,09		
12	2210	17	56	1016	2000	112	1,4	0,08	2,2	0,12		
13	2220	13	40	1018	2500	100	1,4	0,06	2,8	0,11		
14	2243	18	80	1016	2600	208	1,6	0,13	1,4	0,11		
15	222	19	64	1019	2400	153	1,6	0,10	2,4	0,15		
16	2240	23	84	1017	1900	159	1,0	0,08	6,3	0,53		Le 16, reçoit 0,11 de toxine par kg.
17	2204	24	98	1018	2200	215	1,2	0,12	3,2	0,31		
18	2192	23	141	1017	2600	366	1,7	0,24	3,2	0,45		
19	2153	25	61	1019	4000	244	2,2	0,13	3,0	0,18		
20	2167	18	82	1021	3000	246	1,7	0,13	3,5	1,28		
21	2170	12	176	1013	2200	167	0,4	0,03	2,9	0,22		
22	2075	16	115	1016	4000	460	0 4	0,05	2,8	0,32		
23	2092	21	43	1020	3600	164	1,4	0,06	2,6	0,11		Le 23 id.
24	2082	—	150	1018	4000	600	1,0	0,15	1,3	0,19		
25	2103	12	143	1014	2800	400	0,4	0,06	2,9	0,41	Laisse Av. 34.	
26	2027	16	68	1012	2700	183	traces		2,7	0,18	Laisse Av. 50.	
27	2042	9	60	1011	3000	180	0,5	0,03	3 1	0,19	Laisse { Av. 50. C. 119.	Albumine apparait dans l'urine.
28	2010	9 diarr.	50	1014	4400	220	0,2	0,01	2,4	0,12	Laisse tout.	Id.
29	1852	—	12	1008	traces		traces		1,2	0,01	Id.	Id.
1/3	1822	—	158	1019	6000	980	1,4	0,22	1,8	0,28	Laisse { Av. 50. C. 42.	Id.
2	1630	—	69	1021	5600	386	2,8	0,19	1,6	0,11	Laisse { Av. 50. C. 184.	Id. Paralysie.
3	1582	—	89	1022	8200	729	2,4	0,21	1,6	0,14	Laisse { Av. 50. C. 167.	Albumine.
4	1470											

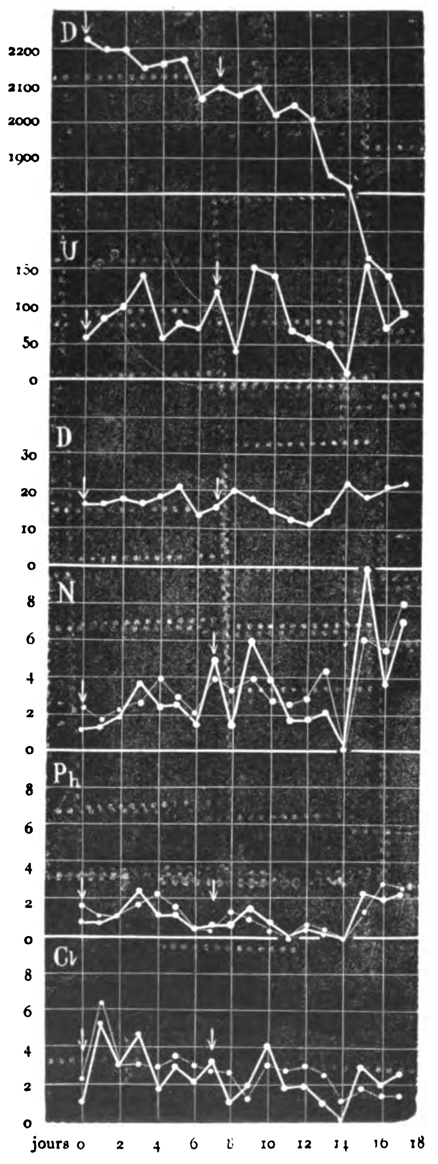
Mort dans la nuit du 3-4 (la mort semble avoir été presque subite, la paralysie ne faisant que débuter).

Autopsie : Estomac presque vide, très réduit de volume, muqueuse fortement plissée ; la surface présente quelques stries gris-noires.

Foie : 70 grammes; volume réduit, congestion marquée, consistance assez forte; vésicule distendue.

Reins : congestionnés, périphérie plus pâle que le reste de l'organe.

GRAPHIQUE N° 31. — *Toxine diphtérique: Intoxication chronique non mortelle.*



Capsules surrénales : pas d'hyperémie, assez volumineuses.

Trachée : congestion assez marquée.

A l'endroit d'injection on constate l'existence d'une plaque jaune infiltrée assez épaisse, de l'étendue d'une paume de main, bordée d'un liseré inflammatoire.

EXPÉRIENCE N° 32. — *Toxine diphtérique; Intoxication chronique non mortelle.* (Voir graphique n° 26.)

Quantité de toxine injectée : 1° par kilogr. : 0,023 c.c.; au total : 0,05 c.c. 2° par kilogr. : 0,046 c.c.; au total : 0,10 c.c. 3° par kilogr. : 0,64 c.c.; au total : 1,5 c.c.

Durée de survie après la dernière injection : 48 heures.

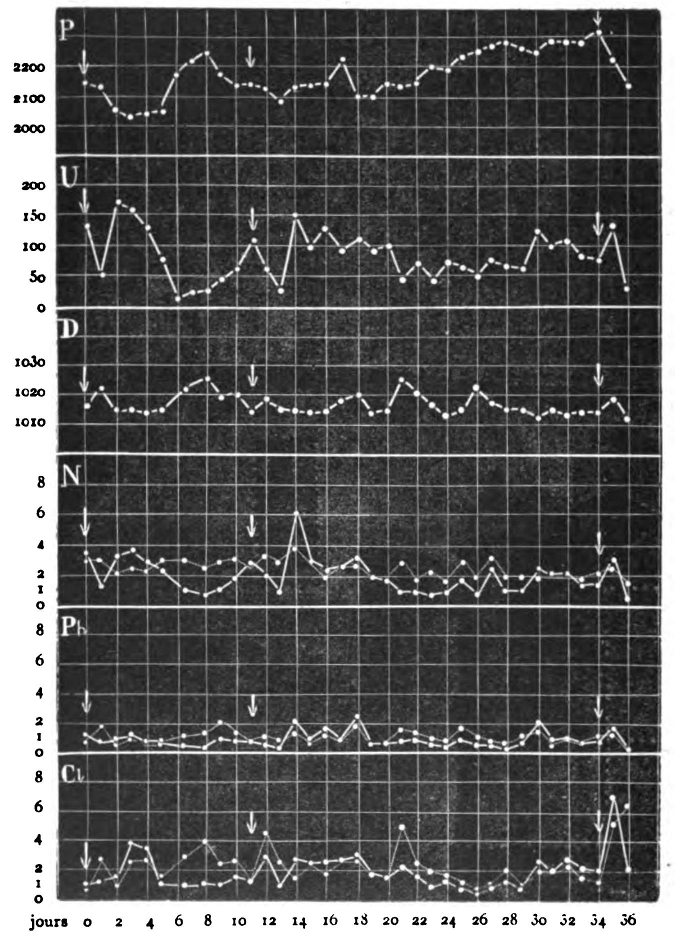
JOURS.	POIDS.	Quantités		DENSITÉ.	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration laissée	Observations
		fèces.	urines.		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour		
1/1 96	2200	12	103	1018	3000	309	1,1	0,12	1,2	0,12		
2	2160	22	183	1016	2400	439	1,1	0,20	1,0	0,18		
3	2120	14	117	1015	2400	280	1,0	0,12	0,6	0,07		
4	2109	9	140	1015	2600	364	0,6	0,09	0,5	0,07		
5	2113	10	51	1022	3000	153	1,8	0,09	2,5	0,13	Laisse 50 gr. av.	Le 5 injection do 0,05 de toxine.
6	2130	6	169	1014	2100	354	0,5	0,08	0,9	0,15	» » » »	
7	2062	8	157	1814	2300	361	0,8	0,13	2,5	0,39	» » » »	
8	2446	—	134	1013	2200	295	0,6	0,08	2,7	0,36	» » » »	
9	2044	9	83	1016	2900	241	0,8	0,07	1,5	0,12	» » » »	
10	2059	17	13								» 33 » »	
11	2158	24	27	1022	3000	120	1,1	0,04	2,9	0,12		
12	2218	16	32	1025	2400	77	1,4	0,04	3,9	0,12		
13	2250	28	48	1020	2800	134	2,1	0,14	2,3	0,11		
14	2184	19	63	1021	3100	195	1,4	0,09	2,5	0,16		
15	2135	22	108	1016	2500	270	0,7	0,08	1,4	0,15		
16	2140	23	62	1019	3500	217	1,0	0,06	4,3	0,27		Le 16 reçoit 0,1 de toxine.
17	2130	23	33	1017	3000	99	0,6	0,02	2,4	0,08		
18	2094	27	154	1016	4000	616	1,4	0,22	1,6	0,25		
19	2120	21	103	1015	3200	330	0,7	0,10	2,3	0,23		
20	2150	10	129	1016	2000	238	1,4	0,18	1,9	0,24		
21	2160	18	98	1019	2700	265	1,0	0,10	2,5	0,24		
22	2227	31	113	1021	2800	336	2,1	0,24	2,6	0,29		
23	2110	13	97	1014	2200	213	0,7	0,07	1,9	0,18		
24	2110	21	104	1015	1800	187	0,6	0,06	1,5	0,16		
25	2142	23	45	1026	3200	144	1,6	0,07	4,8	0,22		
26	2142	23	70	1021	1800	126	1,4	0,10	2,4	0,17		
27	2155	21	54	1018	2200	119	0,9	0,05	2,0	0,11		
28	2200	19	72	1013	1800	130	0,5	0,04	1,8	0,13		
29	2197	22	65	1016	3000	195	1,6	0,11	1,3	0,08		
30	2231	20	53	1023	2000	106	0,9	0,05	0,7	0,04		
31	2258	20	76	1018	3400	248	0,7	0,05	1,3	0,10		
1/2 96	2252	18	69	1016	2100	145	0,5	0,03	2,1	0,14		
2	2270	15	64	1015	2000	128	1,2	0,08	1,2	0,08		
3	2264	16	127	1013	2000	254	1,7	0,22	2,1	0,27		
4	2254	19	103	1015	2100	216	0,7	0,10	2,0	0,21		
5	2273	13	110	1014	2000	220	1,0	0,12	2,4	0,26		
6	2270	16	91	1016	1900	173	0,8	0,07	1,7	0,12		
7	2268	11	82	1016	2200	170	1,2	0,11	1,4	0,10		
8	2310	27	136	1019	2600	348	1,3	0,18	5,3	0,72		
9	2223	—	35	1013	1600	56	0,2	0,07	6,6	0,23		
10	2148											Mort avec symptômes habituels.

Examinons d'abord l'effet des deux premières injections, d'après le tableau de cette expérience et le graphique n° 32; les faits concernant la 3e injection, reproduits également dans ce graphique, se trouvent consignés en valeurs absolues dans le petit tableau ci-dessous (p. 443).

Après chacune des deux premières doses, chute du poids, puis retour au poids initial, avec tendance à l'augmentation, surtout après la seconde injection.

La quantité d'urines s'élève la première fois le lendemain, la seconde fois le surlendemain seulement de l'injection, sans présenter rien de


GRAPHIQUE No 32. — *Toxine diphtérique. Intoxication chronique non mortelle.*



saillant; dans la suite, survient synchroniquement à l'augmentation en poids, une diminution de l'urine.

La densité de l'urine varie sensiblement d'une façon inverse à sa quantité.

De même, le taux journalier de l'azote varie dans le même sens que la quantité d'urine; le ‰ ne présente que des oscillations minimes.

Le total du P demeure plus normal et ne s'élève sensiblement qu'après

la seconde injection : ce qui est dû à ce que son ‰ augmente davantage lors de la diminution de l'urine.

Le chlore, par contre, présente une ascension assez marquée et retourne, dans la suite, à la normale.

Voici le tableau qui concerne la 3e injection :

Quantité de toxine injectée : par kilogr. : 0,64 c.c. au total : 1,5 c.c. Durée de survie : un peu plus de 48 heures.

	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5(gr.)		NaCl(gr.)		Ration
		fèces (gr.)	urines (c.c.)		par ‰	par jour	par ‰	par jour	par ‰	par jour	
Moyenne des 5 jours avant l'injection.	2275	17	102	1015	2040	206	1,11	0,12	1,9	0,19	
Après l'injection. 1er jour.	2223	27	136	1019	2600	348	1,3	0,18	5,3	0,72	
2e jour.	2148	—	35	1013	1600	56	0,2	0.007	6.6	0,23	

Ici, comme dans toute intoxication aiguë, perte de poids, élimination d'urine plus forte, augmentation très marquée de la quantité de chlore éliminée et augmentation très légère seulement de l'azote et du phosphore.

Quant à la densité, elle s'éléve d'abord, puis descend : elle est donc en rapport avec les ‰ de l'azote et du P_2O_5.

Remarque. — Si l'on répète à intervalles trop rapprochés les doses déterminant une intoxication chronique non mortelle, l'animal n'y résiste pas, tombe dans le marasme et meurt; nous avons diverses expériences de ce genre.

Par contre, si l'on espace suffisamment l'administration de ces doses en se laissant guider surtout par le poids de l'animal, on peut les répéter quasi indéfiniment et, ce qui est plus intéressant, on peut les augmenter de plus en plus sans qu'une réaction bien marquée survienne, comme on peut s'en convaincre en jetant un coup d'œil sur les tableaux et graphiques des expériences nos 33 et 34.

EXPÉRIENCE N° 33. — *Toxine diphtérique; Intoxication chronique non mortelle.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	
6/2 96	2360	18	79	1023	4800	379	1,3	0,10	3,0	0,24	
7	2410	16	53	1023	4700	249	1,2	0,06	2,9	0,11	
8	2370	21	36	1024	4800	173	1,2	0,04	3,0	0,11	
9	2384	26	86	1024	4700	404	1,1	0,09	3,0	0,26	
10	2408		89	1022	3800	338	1,2	0,11	2,2	0,20	
11	2380	130	84	1019	4500	478	1,0	0,08	1,4	0,12	
12	2380	moy.	110	1019	3200	352	1,1	0,12	1,4	0,15	
13	2342	23	85	1019	3800	323	1,1	0,09	1,5	0,13	
14	2359		85	1016	3200	272	0,7	0,06	2,3	0,20	
15	2333		80	1021	3300	264	1,2	0,10	2,9	0,23	
16	2318	33	85	1023	4200	357	1,3	0,10	6,2	0,53	Le 16, 0,047 c.c. de toxine.
17	2340	9	151	1012	1400	212	0,1	0,01	3,4	0,51	
18	2350	12	121	1020	3600	436	1,4	0,17	3,8	0,46	
19	2373	26	108	1020	3600	389	1,7	0,18	3,5	0,38	
20	2366	23	123	1019	3600	319	1,3	0,16	3,3	0,41	
21	2346	25	61	1021	2400	207	1,4	0,09	4,2	0,26	
22	2371	23	111	1023	3200	355	2,1	0,23	3,1	0,34	
23	2352	21	140	1016	2600	344	1,0	0,14	3,1	0,43	
24	2376	20	128	1017	3400	307	1,7	0,22	2,7	0,35	
25	2377	15	143	1017	2600	372	1,1	0,16	2,7	0,33	
26	2370	19	126	1016	3200	403	1,1	0,14	2,5	0,33	
27	2397	28	212	1012	2400	508	0,8	0,17	2,3	0,92	Le 27, » » »
28	2320	37	154	1015	3000	462	1,2	0,18	4,2	0,34	
29	2277	33	108	1018	3400	367	1,7	0,18	1,4	0,15	
1/3	2260	27	74	1028	5300	429	2,5	0,19	2,4	0,16	
2	2370		98	1015	3200	313	2,0	0,20	2,1	0,21	
3	2410		178	1015	3400	605	1,4	0,25	3,4	0,61	Le 3/3, » » »
4	2328	24	90	1023	5600	504	1,6	0,14	2,3	0,21	
5	2348	24	82	1023	4200	344	1,6	0,13	2,4	0,20	
6	2350	23	131	1022	3400	445	2,3	0,31	2,3	0,30	
7	2310	21	93	1026	4200	390	2,5	0,23	2,2	0,20	
8	2348	28	132	1021	4400	580	2,1	0,28	3,5	0,46	Le 8/3, » » »
9	2254	25	180	1020	3600	288	2,0	0,16	5,3	0,42	
10	2263	21	82	1022	4000	328	2,1	0,17	3,0	0,25	
11	2300	13	43	1030	6000	258	4,3	0,18	3,4	0,15	
12	2370	20	114	1019	4200	479	1,1	0,13	2,9	0,33	
13	2354	19	76	1021	3200	243	1,2	0,09	4,7	0,36	
14	2348	19	87	1023	3400	296	1,8	0,16	4,4	0,38	
15	2354	28	121	1023	3400	411	1,7	0,21	4,4	0,53	
16	2337	22	76	1023	3400	258	1,8	0,14	4,0	0,30	
17	2312	27	104	1023	3600	374	2,4	0,25	3,6	0,37	
18	2280	25	68	1028	4400	299	1,7	0,12	4,0	0,27	
19	2300	24	85	1019	3000	255	1,1	0,09	3,0	0,26	
20	2312	22	75	1020	3200	240	1,6	0,12	3,0	0,23	
21	2334	24	114	1022	3000	342	1,3	0,15	3,2	0,36	
22	2310	26	80	1024	5600	448	1,7	0,14	4,9	0,39	
23	2389	23	78	1025	5400	421	2,2	0,17	3,0	0,23	
24	2314	20	82	1026	5600	459	2,4	0,20	5,0	0,41	
25	2296	22	110	1023	3400	374	2,3	0,25	3,9	0,43	
26	2270	21	77	1028	5200	400	3,5	0,27	4,0	0,31	
27	2282	20	93	1025	6600	614	3,2	0,30	4,2	0,39	
28	2286	21	103	1020	3800	391	3,5	0,15	3,9	0,40	
29	2262	—	73	1024	6600	482	3,1	0,23	4,5	0,33	
30	2304	22	103	1027	6200	638	2,7	0,28	3,4	0,35	
31	2300	21	89	1031	6600	587	1,5	0,13	3,3	0,29	
1/4	2283	13	94	1027	5800	545	2,1	0,20	4,5	0,43	

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	
2	2303	13	62	1032	8200	508	2,8	0,15	5,8	0,36	
3	2353	26	120	1020	4400	528	1,4	0,17	4,2	0,50	
4	2300	29	143	1015	4200	601	1,1	0,16	5,9	0,84	Le 4, moitié de la dose primitive dans l'oreille droite.
5	2280	23	65	1027	6200	403	1,8	0,12	4,0	0,26	
6	2220	23	61	1033	8200	500	3,9	0,24	2,4	0,15	
7	2270	20	103	1020	4800	494	2,3	0,24	0,9	0,09	
8	2280	13	80	1027	6800	594	2,1	0,17	1,2	0,09	
9	2292	25	71	1028	6000	426	1,8	0,13	1,5	0,11	
10	2310	22	92	1020	3600	331	1,8	0,16	1,3	0,12	Le 10, renouvellement des carottes.
11	2300	20	120	1018	3400	408	1,3	0,15	2,2	0,26	
12	2302	20	102	1021	3800	388	2,2	0,23	1,8	0,18	
13	2316	23	105	1020							
14	2309	24	141	1019	3200	451	1,4	0,20	2,1	0,29	
15	2258	19	112	1018	2800	313	1,9	0,21	1,7	0,19	
16	2300	24	97	1018							
Interruption de l'observation.											
6/5	2395	22	102	1020	4800	542	4,0	0,45	1,5	0,17	
7	2427	20	125								
8	2432	23	141	1013	2800	414	1,8	0,27	1,5	0,22	
9	2387	26	155								
10	2358	21	81	1020	4200	302	2,1	0,15	1,8	0,13	
11	2347	24	64								
12	2365	23	87	1016			1,3	0,11	1,1	0,09	
13	2342	14	84								
14	2403	17	102	1012							

Nous continuons à augmenter le pouvoir de résistance de cet animal; en ce moment, il supporte environ 10 fois la dose primitive, qui est sûrement mortelle pour un animal de même poids.

Résumé de l'expérience nº 33.

Nos	Jours	Doses injectées par kilogr.	Poids correspondants.
1	1er	0,02	2318
2	11e	0,02	2397
3	17e	0.02	2328
4	21e	0,02	2348
5	48e	0,01	2300
6	69e	0,02	Les poids de ces jours ont
7	71e	0,015	été pris après que l'animal
8	73e	0,03	avait mangé, de sorte qu'ils
9	75e	0,03	sont trop élevés et non com-
10	80e	0,03	parables.
11	88e	0,03	2403
12	104e	0,06	2320
13	108e	0,06	2334
14	118e	0,12	2332

Remarque. — Le graphique reproduit seulement les diverses données jusqu'au 6e jour après la 5e injection (1).

(1) Cet animal, comme celui de l'expérience suivante, recevait encore au moment où nous écrivions ces lignes, des doses croissantes de toxine.

Voyons ce que nous apprend le tracé correspondant :

Le poids n'a pas varié après la première injection ; par contre, les 2e, 3e, 4e et 5e injections de la même dose ont amené une diminution sensible mais passagère.

Les urines et les fèces présentent sous l'influence de ces petites doses

GRAPHIQUE No 33. — *Toxine diphtérique. Intoxication chronique non mortelle.*

de toxine de fortes oscillations, expression du trouble apporté dans l'organisme par ce poison.

Pour les fèces, après chaque injection survient une ascension brusque, puis une descente aussi rapide, avec retour consécutif, au moins complet à la normale.

Les urines, de même, présentent en général après chaque injection, d'abord une période d'augmentation, puis une phase de diminution avec retour ultérieur vers la moyenne.

La densité, en général, suit des oscillations inverses à celles de l'urine.

L'azote et le phosphore offrent une marche ascendante graduelle et lente; l'élimination absolue devient supérieure au taux moyen.

On ne peut distinguer à vrai dire de changements quelque peu caractéristiques et constants après chaque injection.

Pour le chlore, au contraire, chaque dose de toxine provoque une élévation relative et absolue très manifeste; l'élimination totale reste au moins égale, si pas supérieure, à la moyenne, jusqu'après la 5e injection où elle tend à descendre.

Poids : Remarquons qu'au moment de la 11e et de la 12e injection, l'animal avait le même poids que durant la période de la mise en équilibre.

Si nous considérons la période de l'expérimentation prise dans son ensemble, nous pouvons constater que l'animal a présenté d'abord une augmentation de poids, lequel est tombé sous l'influence de deux doses doubles de la dose primitive, pour retourner au poids moyen.

Après chaque dose, survient en général, ou bien une accentuation de la descente, quand celle-ci existait déjà, ou une interruption avec ou sans chute de l'ascension, quand le poids a une tendance à s'élever au moment de l'injection du poison.

Ainsi, à la suite des 2e, 5e, 7e et 10e doses, l'abaissement est très manifeste; après les 2e et 10e, la moyenne n'est même plus atteinte.

L'ascension qui persiste malgré les doses 3 et 4 semble indiquer que l'animal présente déjà un certain degré d'immunité contre la quantité primitive de toxine; état réfractaire cependant insuffisant contre les doses doubles 6 et 7 comme le montre la chute qui survient à leur suite.

La courbe reste à la même hauteur après les doses 8 et 9, tandis que la 10e amène une chute légère pendant 8 jours; le relèvement survient ensuite et il ne s'opère qu'une descente insignifiante et passagère sous l'influence de quantités plus fortes.

Nous augmentons alors de plus en plus; les doses et le poids présentent plutôt une ascension. 0,15 c.c. de toxine par kilogr. est sûrement mortel en 3—5 jours pour un lapin neuf, a fortiori en est-il ainsi si l'on répète à des intervalles rapprochés des doses semblables ou croissantes : nous avons donc atteint à ce moment une immunisation contre une dose de 0,15 c.c. par kilogr., et cela, rien que par la toxine en nature; ce qui semble démontrer que la toxine seule sans addition de ICl_3 ou de solution

EXPÉRIENCE N° 34. — *Toxine diphtérique. Intoxication chronique non mortelle. Immunisation.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	
16/2	2340	19	146	1017	2600	380	0,9	0,13	1,3	0,19	
17	2353	13	127	1016	2200	279	0,6	0,08	3,5	0,44	
18	2352	—	86	1016	2600	224	1,1	0,09	4,5	0,39	
19	2460	17	140	1016	2000	280	1,0	0,14	2,5	0,35	
20	2442	27	103	1018	2600	167	1,0	0,10	2,5	0,26	
21	2316	25	61	1020	2600	158	1,7	0,10	2,5	0,15	
22	2390	23	153	1014	1800	275	1,5	0,22	2,3	0,35	
23	2341	25	79	1017	1800	142	0,9	0,07	4,8	0,38	Le 23, 0,023 c.c. de toxine.
24	2316	18	109	1018	2200	239	0,8	0,09	2,5	0,57	
25	2360	26	104	1018	2800	291	1,6	0,17	2,8	0,30	
26	2388	21	124	1016	2400	297	1,1	0,14	2,5	0,31	
27	2390	25	190	1016	2000	380	0,8	0,15	3,2	0,61	Le 27, id., id.
28	2310	23	125	1015	2000	250	1,1	0,14	2,5	0,31	
29	2307	22	161	1016	2600	418	1,0	0,16	2,9	0,30	
1/3	2265	21	142	1020	3200	454	1,9	0,27	2,7	0,38	
2	2240	21	102	1018	3600	367	1,3	0,13	1,3	0,13	
3	2273	18	80	1019	3400	272	0,5	0,04	2,3	0,18	
4	2324	23	112	1017	3400	380	1,5	0,17	2,8	0,31	Le 4. id., id.
5	2300	21	137	1018	3000	411	1,5	0,20	2,9	0,40	
6	2300	24	107	1018	3400	256	1,4	0,15	2,2	0,23	Escharre au niveau de la première injection.
7	2312	24	90	1022	3600	324	2,6	0,23	2,4	0,22	
8	2360	25	157	1016	2400	376	1,5	0,23	4,0	0,63	Le 8, 0,023 c.c. de toxine.
9	2353	24	153	1017	2400	319	1,5	0,20	4,0	0,53	
10	2354	29	94	1018	2800	263	1,5	0,14	2,0	0,19	Induration au niveau de la seconde injection.
11	2382	27	114	1019	3000	342	1,6	0,18	2,1	0,24	
12	2364	19	105	1019	2800	294	1,4	0,15	2,3	0,24	
13	2389	23	65	1017	2400	156	1,5	0,10	2,3	0,15	
14	2445	34	113	1017	2400	271	1,5	0,17	3,1	0,35	
15	2408	23	162	1017	2400	388	1,6	0,26	2,4	0,39	Le 15, même dose.
16	2344	25	153	1018	2800	428	1,7	0,26	2,9	0,44	Escharre de la première injection se guérit.
17	2330	23	40	1028	4400	176	1,4	0,06	2,8	0,11	Légère induration au niveau de l'avant dernière injection.
18	2366	19	26	1027	4200	109	1,6	0,04	2,8	0,07	Petite escharre au niveau de la seconde injection.
19	2445	18	61	1020	3200	195	0,8	0,05	2,0	0,12	
20	2480	19	61	1020	3200	195	1,0	0,06	3,2	0,19	
21	2504	19	50	1026	3600	180	0,8	0,04	4,3	0,21	
22	2528	21	61	1024	3200	195	0,6	0,03	4,1	0,25	
23	2509	15	64	1025	3700	237	2,4	0,15	6,0	0,38	Le 23, 2 fois la première dose.
24	2482	17	44	1021	2400	106	2,3	0,10	3,5	0,15	Induration au niveau de l'avant dernière injection, le reste tend à guérir.
25	2497	17	42	1026	2400	101	1,6	0,07	3,6	0,15	
26	2507	22	46	1025	3000	138	2,2	0,10	4,2	0,19	
27	2522	25	138	1016	2400	331	1,5	0,21	2,4	0,33	
28	2544	23	129	1023	3400	439	1,1	0,14	4,4	0,57	
29	2530	27	160	1019	3000	480	1,2	0,19	4,5	0,72	Le 29, 2 fois la première dose.
30	2486	22	103	1016	3200	329	1,3	0,13	3,2	0,33	
31	2420	21	84	1026	4800	403	2,4	0,20	1,9	0,16	
1/4	2440	20	100	1024	6000	600	2,3	0,23	2,4	0,24	
2	2500	20	100	1022	4400	440	1,1	0,11	2,2	0,22	
3	2518	23	131	1016	4400	576	0,8	0,10	2,5	0,33	
4	2493	23	125	1023	6200	715	2,1	0,26	3,6	0,45	Le 4, quantité primit.; escharre étendue au niveau de l'avant dernière injection.
5	2454	20	133	1018	4800	638	1,2	0,16	2,2	0,29	
6	2443	21	123	1021	4800	590	2,1	0,26	1,2	0,15	
7	2430	22	123	1020	4800	590	1,2	0,15	1,2	0,15	
8	2430	18	120	1022	4200	504	2,3	0,27	1,3	0,16	
9	2427	26	95	1024	5600	536	2,4	0,22	4,8	0,46	
10	2424	24	108	1023	4000	432	2,7	0,29	2,6	0,28	Le 10, changement de carottes.
11	2398	25	153	1017	2800	428	1,4	0,21	2,5	0,38	
12	2405	21	130	1020	3200	432	1,8	0,25	1,8	0,24	
13	2400	23	140	1018							

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	pour °/₀₀	par jour	
14	2390	26	163	1019	3000	489	0,8	0,13	3,1	0,51	Le 14/4, 1 fois 1/2 la première dose.
15	2362	24	142	1014	3600	469	0,7	0,09	1,2	0,17	
16	2393	21	110	1016	2600	301	0,9	0,1[illegible]	0,8	0,09	
17	2380	20	122	1015							
18	2396	21	100	1017	3400	375	1,8	0,20	0,9	0,09	
19	2400	18	121	1017							
20	2393	14	127	1017	3200	406	1,7	0,22	0,8	0,10	
21	2390	26	193	1018	4000	532	1,2	0,16	2,5	0,33	Le 21, id., id.
22	2388	23	173	1013	3400	588	1,4	0,24	1,0	0,17	
23	2311	22	152	1017	4000	608	1,5	0,23	0,8	0,12	
24	2372	22	130	1818	3600	468	1,8	0,23	0,3	0,04	
25	2374	27	161	1017	4400	708	2,0	0,32	2,3	0,37	Le 25, 3 fois id.
26	2314	31	132	1017	4400	580	2,0	0,26	1,1	0,14	
27	2323	21	161	1018	4600	717	1,7	0,26	0,9	0,14	
28	2300	12	152								
29	2319	20	128	1019	4000	528	1,6	0,22	1,0	0,13	
30	2350	25	107								
1/5	2363	22	162								
2	2326	25	154	1016	3200	896	1,6	0,20	1,1	0,14	
3	2320	23	95								
4	2320	21	131	1018	3400	411	1,5	0,19	1,2	0,14	
5	2340	25	112								
6	2364	25	119	1017	2800	352	2,1	0,27	1,2	0,15	
7	2372	24	134								
8	2368	21	120	1019	3400	408	2,4	0,28	1,6	0,19	
9	2394	21	167	1014	2800	468	0,9	0,16	1,3	0,22	Le 9, 6 fois la dose primitive.
10	2357	24	118	1017	3000	354	2,3	0,27	1,4	0,16	
11	2370	19	140	1016	3200	448	2,3	0,33	0,9	0,13	
12	2380	20	110	1017	3400	405	1,9	0,23	1,3	0,15	
13	2377	19	128								
14	2382	19	142	1015	3400	482	1,6	0,23	1,5	0,21	Le 14, id., id., id.
15	2343	22	110	1015	3600	396	1,8	0,19	1,2	0,13	
16	2368	28	102	1018	4000	448	1,9	0,21	1,1	0,12	
17	2364	16	123								
18	2380	26	135	1016	3600	486	1,5	0,20	1,6	0,22	
19	2380	22	100	1018	4200	420	1,6	0,16	1,4	0,15	Le 19, 9 fois id., id.
20	2363	20	123	1017	3400	418	1,7	0,21	1,6	0,20	
21	2378	21	118	1017	4600	425	1,8	0,21	0,4	0,05	
22	2397	25	153	1014	2600	397	1,9	0,29	0,7	0,11	Le 22, 12 fois id., id.
23	2374	9	91	1020	2200	191	2,9	0,25	1,0	0,09	
24	2400	24	83								
25	2406	21	106	1016	3000	354	2,3	0,27	1,6	0,19	
26	2442	20	130								
27	2392	21	102	1016	3200	326	2,2	0,22	1,9	0,19	
28	2417	15	102	1016	3000	306	2,2	0,22	1,2	0,12	Le 28, 16 fois id., id.
29	2400	23	101	1017	3400	357	1,7	0,18	1,7	0,18	
30	2390	25	110	1017	3400	357	1,7	0,18	1,7	0,18	
31	2382	23	120	1016	3600	410	2,0	0,23	2,2	0,25	
1/6	2376	21	109								
2	2393	23	82	1019	3400	333	2,2	0,22	1,4	0,14	
3	2420	23	115								

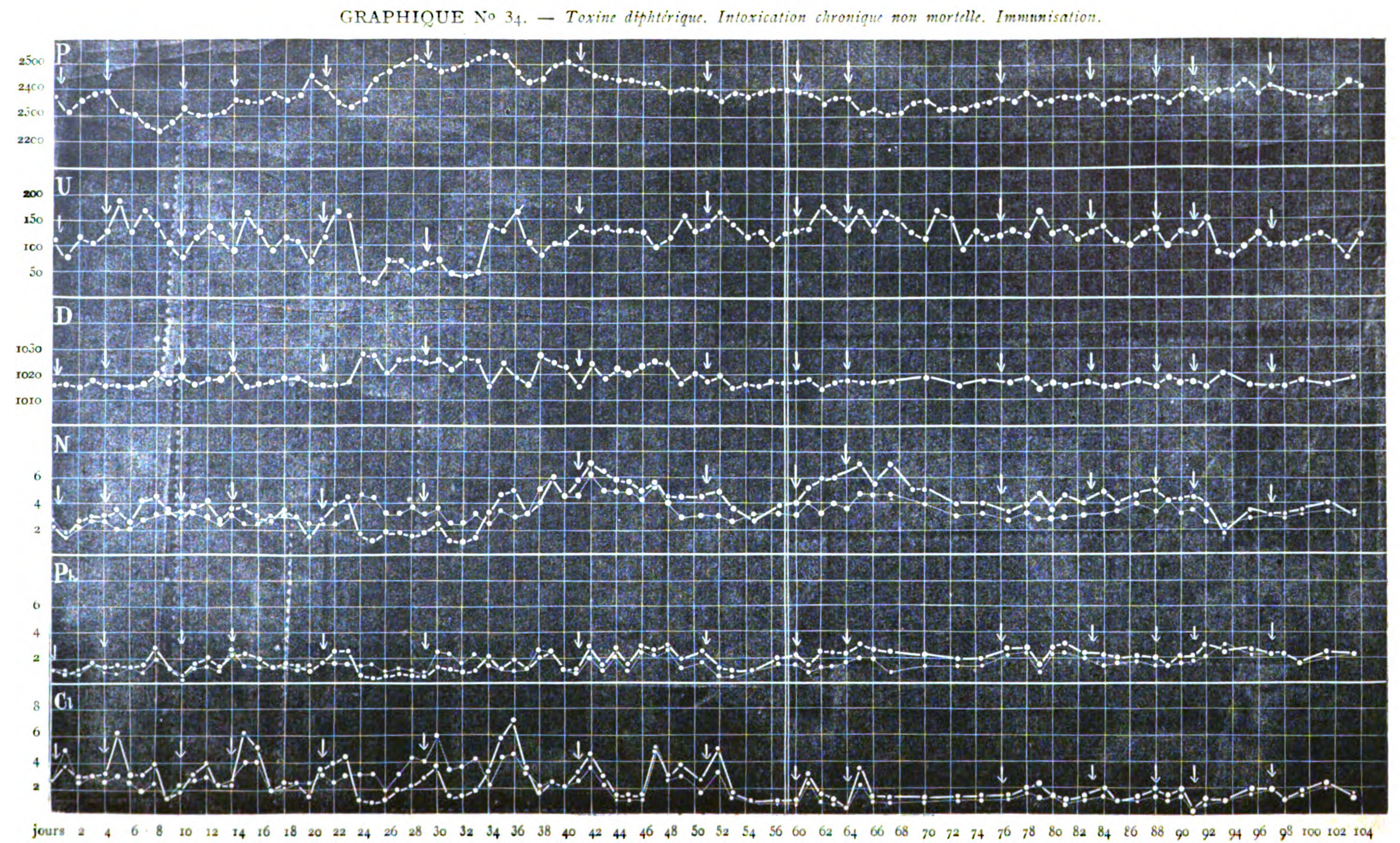
Nous cessons en ce moment les analyses d'urines, mais continuons l'immunisation ; le lapin reçoit successivement des doses 24, 30, 40, 50, 70 fois plus élevées que la dose primitive, sans présenter aucun trouble, du moins en ce qui concerne le poids, que nous continuons à noter tous les jours. Dans la suite cet animal a supporté jusque 1,5—2,0 c.c. de toxine, et son sang possédait des propriétés antitoxiques manifestes.

Bien plus, le poids continue à s'élever et l'animal pèse le 29 juin 2672 grammes.

Remarquons que cet animal présente une voracité exceptionnelle et qu'il mange sa ration beaucoup plus rapidement que ses voisins de cage.



GRAPHIQUE N° 34. — *Toxine diphtérique. Intoxication chronique non mortelle. Immunisation.*



de Lugol peut donner au lapin l'état réfractaire et qu'il n'y a là qu'une question de temps (1).

L'urine au point de vue de sa quantité présente généralement une modification inverse à celle du poids : diminution donc pendant que ce

Résumé de l'expérience n° 34.

Nos	JOURS	Doses injectées par kilogr.	POIDS correspondants
1	1e	0,005	2341
2	4e	0,005	2390
3	10e	0,005	2325
4	14e	0,005	2360
5	21e	0,005	2408
6	29e	0,01	2509
7	35e	0,01	2530
8	41e	0,005	2493
9	51e	0,075	2390
10	58e	0,075	2390
11	62e	0,015	2374
12	76e	0,030	2394
13	81e	0,030	2382
14	87e	0,045	2380
15	90e	0,060	2397
16	96e	0,080	2417
17	103e	0,120	2416
18	115e	0,150	2476

dernier s'élève, puis légère augmentation pendant les chutes; chaque injection amène ordinairement une élévation passagère de la quantité d'urine.

Après l'introduction du poison, la densité comme le poids, marchent en sens inverse de l'urine, aussi bien dans l'ensemble que dans les cas particuliers.

L'azote °/oo et absolu est à peu près parallèle dans sa courbe à la densité; la quantité d'urine influence le total.

Il en est de même pour le phosphore; ordinairement augmentation brusque lorsque le poids tombe, retour à la moyenne ou maintien sous celle-ci quand le poids est normal ou même plus élevé que normalement.

Remarquons encore la marche ascendante générale de la courbe, comparable à celle de l'azote.

Quant au chlore, tandis que pour N et Ph les changements en plus ou en moins sont peu réguliers après chaque injection, nous voyons, et

(1) BARDACH (Ann. de l'Institut Pasteur, 1895, p. 40) signale que les lapins sont plus difficiles à immuniser que les cobayes (bien que moins sensibles aux cultures, ce que BEHRING a déjà constaté). ROUX et MARTIN (ibidem 1894, 25 Septembre, p. 609) constatent le même fait. CALABRESE, d'autre part, n'est pas parvenu à immuniser les lapins avec la toxine en nature et a dû recourir à son mélange avec le trichlorure d'iode (*L'alcalinita del sangue e l'immunita artificiale*, 2e partie, Il Policlinico, 1896, p. 82).

cela presque sans exception, que l'augmentation relative et absolue du chlore se présente brusquement après chacune d'elles et qu'il y a retour à la normale et même chute au dessous, dans la suite. Remarquons qu'au moment où une immunité relative apparaît, quoique les doses 11 et suivantes soient 3 et 6 fois supérieures à celles du début, la courbe du chlore est cependant à peine modifiée.

Résumé (voir graphiques et expériences n°s 29—34).

Il y a évidemment une dose toxique subminimale qui ne détermine aucune modification dans les fonctions étudiées; mais, si l'on répète ces doses à des intervalles rapprochés, ou si l'on injecte directement une dose toxique non mortelle, on voit survenir à des degrés variables les diverses modifications que nous avons signalées dans les trois formes d'intoxication précédemment étudiées.

1° La diminution du poids, bien que survenant dès que l'intoxication est un peu forte, peut pourtant faire totalement défaut alors qu'il apparaît des modifications manifestes du côté des urines et même des fèces; elle n'est donc pas le symptôme le plus constant de l'intoxication, même aiguë. (Comparez expérience n° 22.)

Les modifications 2° de la quantité d'urine,
3° de la densité,
4° de l'azote et
5° du phosphore,
sont de même ordre que celles signalées dans l'intoxication chronique.

6° L'augmentation absolue et relative du Cl survient encore et toujours après l'administration d'une dose toxique non mortelle.

Si cette dose est répétée, on voit reparaître chaque fois le même symptôme d'intoxication jusqu'à ce qu'il s'établisse une intoxication chronique mortelle, se caractérisant par les mêmes phénomènes que ceux qui surviennent par une dose unique amenant l'empoisonnement chronique mortel.

Si les doses de toxine ont été suffisamment petites, suffisamment espacées, et n'ont été augmentées que tout à fait graduellement, il s'établit peu à peu un certain état réfractaire manifeste.

Au cours de cette immunisation, les différentes modifications précitées en ce qui concerne la quantité et la qualité de l'urine, deviennent de moins en moins nettes après chaque injection, même lorsqu'on élève lentement la dose. L'immunisation complète pour une dose donnée se caractérise évidemment en ce qu'elle peut être administrée sans provoquer aucune modification dans le poids de l'animal ni aucun trouble dans ses diverses fonctions.

Même la modification si caractéristique de l'élimination du chlore n'apparaît plus dès que cet état réfractaire existe; ce qui paraît bien démontrer que cette modification est liée indissolublement à la manifestation de l'action toxique de la toxine.

Disons ici quelques mots concernant les modifications des fèces dans les différents modes d'intoxication.

Les selles augmentent en général le jour qui suit l'injection de toute dose, quelle qu'elle soit, sans que leurs caractères physiques soient modifiés.

La cause prochaine paraît bien en être simplement une augmentation de la péristaltique intestinale. Ajoutons qu'à un stade avancé de l'intoxication subaiguë et chronique les selles deviennent d'ordinaire diarrhéiques; l'autopsie révèle alors les lésions d'une gastro-entérite.

Conclusions sur l'action de la toxine diphtérique.

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les données que semblent comporter nos résultats, nous pouvons, en nous plaçant au point de vue exclusif des échanges nutritifs, examinés sous quelques uns de leurs aspects seulement, à savoir, l'élimination urinaire et jusqu'à un certain degré celle des matières fécales, puis le poids de l'animal et la prise d'aliments, conclure que :

1° Toute dose, à partir d'une limite assez difficile à préciser, mais non mortelle, détermine une perte en poids.

2° En général, à part la période d'anorexie, l'effet immédiat de la toxine sur la quantité d'urine consiste en une augmentation; dans la suite, le volume de l'urine peut rester augmenté ou peut diminuer suivant diverses circonstances; la densité subit, cela se conçoit, une marche inverse.

3° La toxine ne paraît pas exercer d'action immédiate sensible sur l'élimination de l'azote et du phosphore.

4° Ce qui est caractéristique, ce qui est constant presque sans exception aucune, quel que soit le mode d'empoisonnement, c'est la modification du chlore.

Ces propositions formulées, examinons leur signification et recherchons leurs causes les plus probables :

1° La diminution de poids, lors des intoxications un peu fortes, s'explique en partie par l'anorexie, en partie ou même entièrement dans les intoxications peu prononcées par une augmentation des excreta, fèces, urines et, accessoirement, des échanges gazeux et de la transpiration.

Remarquons que la perte en poids au moment de la mort n'est cependant jamais comparable à celle présentée par les animaux en inanition.



Nous pouvons donc affirmer que la toxine diphtérique provoque dans l'organisme un trouble nutritif se manifestant, du côté des urines du moins, par les différentes modifications que nous y remarquons.

2° Le premier effet de la toxine sur l'appareil urinaire est donc une diurèse : cette conclusion est confirmée par la façon dont se comporte la densité; car, en général, le premier effet d'une injection de toxine, sur celle-ci, est une diminution; dans la suite, elle varie suivant les symptômes qui apparaissent. Pendant la période d'hypothermie, elle est très faible; pendant la phase de marasme et d'inanition relative, elle est subnormale (expér. d'intoxicat. chron.).

3° Nous remarquons que l'azote et le phosphore ne paraissent pas directement influencés par le poison diphtérique. Nous ajoutons que l'augmentation qui survient immédiatement après certaines injections s'explique, d'après nous, par la diurèse seule; encore, cette augmentation n'apparaît-elle pas nécessairement.

La chute, et ultérieurement, le relèvement de l'azote et du phosphore qui surviennent pendant l'inappétence et l'état marastique sont comparables à ceux décrits dans l'inanition simple.

Le ralentissement de tous les processus nutritifs survenant pendant la phase hypothermique (dans les intoxications aiguës et chroniques) constitue la raison de la faible élimination absolue de ces deux éléments.

4° Dans l'empoisonnement aigu, subaigu, chronique mortel ou non, il y a augmentation invariable et disproportionnée de l'élément chlore.

Que l'urine augmente ou non, que la densité, l'azote et le phosphore restent les mêmes ou varient, le ‰ du chlore dans le liquide éliminé pendant les 24 heures qui suivent l'injection, s'élève considérablement et la quantité dépasse de 2 à 5 fois la quantité totale ou la moyenne des jours précédents et des jours qui suivent.

Cette hyperchlorurie est absolument passagère; elle disparaît simplement ou fait place à l'hypochlorurie; mais chaque fois qu'on répéte la dose non mortelle, l'hyperchlorurie reparaît dans toute son intensité.

Cherchons maintenant à serrer de plus près la question des modifications nutritives amenées par la toxine.

L'*anorexie* trouve sans doute sa cause dans les troubles fonctionnels survenant au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, amenés par la toxine, quel que soit du reste son mode de pénétration dans l'organisme.

Constatons cependant que la muqueuse digestive occupe vis-à-vis de



la toxine diphtérique, comme aussi de la plupart des poisons et virus, une place spéciale(1).

La *perte en poids,* qui est assez marquée, même en l'absence de toute anorexie, démontre que la toxine trouble la nutrition, précipite la désassimilation, et cela, même à une dose qui n'amène pas de modifications sensibles dans les fonctions animales (circulation, respiration, fonctions nerveuses, etc.).

La toxine, contrairement à la plupart des poisons, n'agit donc pas directement sur les phénomènes de la vie, mais est avant tout un toxique de la nutrition, fonction complexe qu'elle modifie par un ou plusieurs de ses côtés.

La diurèse n'est pour ainsi dire qu'un épiphénomène consécutif à une modification plus profonde ne siégeant probablement pas dans le parenchyme rénal lui-même, mais plutôt dans le liquide sanguin et avant tout dans le protoplasme cellulaire en général.

L'*azote* et le *phosphore* (nous ne nous sommes pas occupé du soufre) ne nous donnent aucun point de repère bien significatif qui nous permette de remonter le cours des altérations dont les modifications urinaires sont le dernier terme extérieur tangible.

Il ne nous reste donc qu'à nous attacher à la modification constante et si remarquable du *chlore* et à voir quelles sont les déductions, provisoires bien entendu, que nous pourrions en tirer.

Nous avons, en effet, le droit de nous demander pour quelle raison le chlore augmente toujours après chaque dose de toxine.

Faut-il en chercher la cause première dans le rein lui-même, qui, dans certaines circonstances, serait ainsi capable d'un pouvoir électif spécial? Cela est peu probable et n'a jamais été signalé; il est, en effet, difficile de concevoir dans l'état actuel de nos connaissances sur les fonctions rénales, une filtration momentanément plus active pour un seul élément sans que les autres y participent.

Il parait également difficile de préciser une modification du sang lui-même, telle qu'il s'en suive uniquement de l'hyperchlorurie.

C'est donc, ou bien du côté de l'absorption des chlorures au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, ou bien du contenu en chlore du protoplasme cellulaire qu'il faut, semble-t-il, pousser les investigations.

Voyons ce qui milite en faveur d'un trouble dans l'absorption intestinale : puisque la défécation, comme nous l'avons vu, est modifiée et

(1) Cf. travaux de Behring déjà cités *(Infection und Desinfection, Diphteriegift).*



subit une augmentation fréquente après chaque dose de toxine, on peut se représenter que l'absorption des chlorures et spécialement de l'acide chlorhydrique par la muqueuse stomacale est altérée; cela ne semble pas infirmé par l'apparition fréquente des ulcères au niveau de la surface gastrique interne (voir les autopsies).

Mais d'autre part, il est aussi probable que, l'acide chlorhydrique diminuant dans l'estomac, il y aura hyperchlorémie et dès lors aussi augmentation du chlore dans l'urine.

L'hyperchlorurie, si elle est d'origine intestinale, ne serait donc qu'un phénomène accessoire et presque négligeable.

Dans le même ordre d'idées, la chute du chlore dans la suite, ne proviendrait que d'un ralentissement des fonctions digestives, ce qui expliquerait en même temps la diminution des autres éléments urinaires, malgré la chute de poids. On peut toutefois objecter à ces deux hypothèses qu'elles ne rendent pas compte de la brusquerie du phénomène ni de sa disparition rapide : en effet, les troubles digestifs, s'ils s'établissent, devraient apparaître le premier jour et disparaître dès le lendemain ou le surlendemain. De plus, les troubles de la défécation ne s'observent régulièrement qu'avec des doses assez fortes et peuvent être attribués à l'irritation intestinale.

Du reste, maint autre poison, l'antitoxine elle-même, provoque des troubles digestifs qu'on ne saurait différencier de ceux déterminés par la toxine; or, ils ne s'accompagnent d'aucune modification analogue de l'élimination du chlore (voir expér. avec l'antitoxine).

Nous pouvons donc, avec beaucoup de raisons, songer à la seconde explication dont nous parlions plus haut, à une cause éminemment cellulaire; nous pouvons nous représenter que le trouble observé dans l'élimination du chlore constitue l'expression palpable du mécanisme intime de l'action de la toxine.

A ce point de vue, nous avons recueilli différents faits qui ne sont pas précisément en opposition avec cette manière de voir.

Rappelons que BRETONNEAU affirme avoir obtenu les meilleurs résultats dans le traitement de la diphtérie par l'application de l'acide chlorhydrique; que d'autres cliniciens vantent tout autant divers autres composés chlorés.

Ainsi SORMANI(1), qui a étudié comparativement l'action de nombreuses

(1) *Ueber die den Diphteriebacillus neutralisirenden Mittel.* Centralblatt für Bakteriolog., 1896, XV, p. 862.



substances sur le bacille de Löffler, signale comme les plus actives le perchlorure de fer et le chlorocrésol.

Que Behring et Boer(1) signalent avoir immunisé des lapins contre l'infection diphtérique par le chlorure double d'or et de sodium, le chlorure de zinc et surtout par le trichlorure d'iode; que l'atténuation des cultures de la toxine diphtérique se pratique à l'aide du trichlorure d'iode ou de la solution de Lugol.

Nous nous trouvons donc en présence, d'une part, d'une influence indéniable des composés chlorés sur le poison diphtérique; d'autre part, d'une modification manifeste de l'élimination du chlore après injection de la toxine et aussi après injection des cultures, comme le démontrent des expériences non relatées dans le présent travail.

S'agit-il là d'une simple coïncidence sans aucune portée, ou bien faut-il conclure qu'il existe une relation intime entre l'intoxication diphtérique et l'élimination ou la désassimilisation du chlore?

Les recherches cliniques sur la glande thyroïde viennent de démontrer que la thyroïdine, composé organique iodé, joue un rôle dominant dans l'action pathologique, thérapeutique et physiologique de cette glande; de même, l'observation clinique avait signalé depuis bien longtemps que les médicaments iodés n'étaient pas sans influence sur le crétinisme, le goître, etc.

L'importance physiologique du chlore est certainement considérable, et sans doute bien plus générale que celle de l'iode; cet élément constitue un principe nutritif indispensable; il fait partie de tout protoplasme et même, d'après certains auteurs, de toute albumine(2). Serait-il dès lors étonnant que certains poisons modifient d'une manière caractéristique la richesse de la cellule en chlore et provoquent ainsi les troubles de l'intoxication?

Cette hypothèse sera infirmée ou confirmée par une série d'expériences que nous instituerons incessamment.

Chapitre II. — Action du sérum antidiphtérique sur la sécrétion urinaire.

Comme nous l'avons dit au début de notre mémoire, nous avons employé exclusivement le sérum de l'Institut Pasteur.

(1) *Ueber die Behandlung diphterieinficirter Meerschweinchen mit chem. Präparaten.* Abhandlungen... II Theil, p. 67.

(2) Nencki: *Untersuchungen über die sogenannte Asche der Eiweisskörper.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakolog., Bd. XXXIV, 1894, p. 334.



De plus, nos expériences avec ce produit ayant été faites à peu près toutes dans un espace de temps relativement court, nous avons opéré avec un produit de composition aussi constante que possible.

Dans deux cas seulement (expériences n[os] 42 et 43), nous avons employé un sérum provenant d'une provision autre; ce qui n'a pas été inutile, puisque par là nous avons pu nous assurer, qu'au moins au point de vue où nous nous placions, les sérums ont produit un effet identique.

L'administration de ce sérum a été faite par deux voies différentes, sous-cutanée et intravasculaire, celle-ci, pour éliminer l'influence de l'absorption.

Nous avons également cru bon de répéter les doses chez un même animal, tout en les augmentant.

Avant d'exposer nos expériences, jetons un coup d'œil rapide sur l'état actuel de nos connaissances sur la question.

Depuis que BEHRING a annoncé que le sérum antidiphtérique et par conséquent le principe actif qui lui communique ses propriétés était inoffensif à quelque dose qu'on l'administre, de nombreux cliniciens et physiologistes se sont attachés à déterminer son action sur les diverses fonctions de l'organisme, d'autant plus que ce liquide, étant devenu d'un emploi journalier, certains observateurs lui ont attribué des accidents, graves même, auxquels il est probablement étranger.

Cependant, l'inocuité au moins relative de ce produit résulte de statistiques et d'expériences variées sur les animaux.

Ainsi, pour ne parler que de ces dernières et des plus récentes, VON KAHLDEN(1), après avoir administré à des lapins d'un poids moyen de 1350 grammes, des doses d'antitoxine de 16 c.c. en 4 jours (doses auxquelles on n'arrive jamais dans le traitement sérothérapique), à des cobayes des doses de 12 c.c. en 3 jours, n'a pu retrouver, à l'autopsie de ces animaux sacrifiés, aucune altération, ni rénale, ni hépatique, pas de trace de dégénérescence graisseuse ni d'infiltration quelconque, pas d'hémorrhagies; les noyaux se colorent normalement, le cœur ne présente aucune altération.

L'auteur ajoute qu'il est possible que le rein humain réagisse d'une autre façon, mais il fait remarquer que cela est peu probable, puisque les lésions rénales produites par la toxine chez l'homme sont identiques à celles trouvées chez les lapins et cobayes.

KARLINSKI d'autre part, dans le *Wiener Medic. Wochenschrift* 1895, n° 8,

---

(1) Centralblatt f. Path. und path. Anat., 1895, VI, p. 122.

rapporte le résultat d'expériences auxquelles il s'est soumis lui-même : il s'est injecté à plusieurs reprises 10 c.c. de sérum I et II de BEHRING, et a étudié l'élimination urinaire avant et après l'injection.

L'auteur constate que les chiffres concernant l'azote sont à peu près ceux d'avant l'expérience : il ne trouve ni sucre ni albumine; à peine y a-t-il une légère augmentation dans l'urée, l'acide urique et la créatinine, disparaissant du 5e au 6e jour. Des injections de sérum stérile de porc l'ont amené à des résultats analogues.

En somme, les éruptions cutanées, même celles qui surviennent presque régulièrement à la suite d'injections, résulteraient, d'après lui, de ce que le sérum renferme de l'acide carbolique; elles manquent, en effet, en l'absence de celui-ci.

Pour SEVESTRE(1) aussi, les troubles attribués au sérum antidiphtérique sont dûs au sérum lui-même, non à la substance antitoxique qu'il renferme.

ZAGARI et CALABRESE(2) s'expriment dans le même sens lorsqu'ils terminent l'exposé de leurs recherches, en affirmant qu'à dose thérapeutique le sérum antidiphtérique est indifférent pour l'organisme comme le sérum normal; à peine provoque-t-il quelques troubles passagers de peu de gravité. Pour eux aussi, l'acide phénique joint au liquide, explique dans une certaine mesure l'action déprimante annoncée par certains auteurs.

Enfin, l'injection de sérum tant aux animaux qu'à l'homme sain, ne détermine pas de modifications sensibles dans les échanges nutritifs.

Signalons encore l'opinion du professeur JOHANNESSEN(3) de Christiania, qui concorde absolument avec celles que nous venons de rapporter et la communication récente de G. POIX(4) à la société de Biologie de Paris, qui n'a constaté après injection de 5 c.c. de sérum, tant antidiphtérique que normal, à des lapins, qu'une hyperazoturie légère et passagère.

Si l'avis de nombreux auteurs(5) concorde avec les conclusions de

---

(1) Bulletin et Mémoires de la Société médic. des hôpitaux de Paris. 4 Avril 1895.

(2) Loc. cit., Giornale delle Sc. Medic., 1895, n° 21, p. 828; n° 4, p. 120 et n° 28, p. 781.

(3) *Uber Injectionen mit antidiphter. Serum und reinem Pferde Serum bei nicht Diphterie-kranken Individuen.* Dts. medic. Wochenschrift, 1895, p. 855.

(4) Thèse de Paris, 1896; Presse médicale 17 juin 1896.

(5) MYA : *Sull'azione fisiologica del siero antidifterico nell'organ. infantile.* La Sperimentale, n° 11, 1895.

TREUPEL : Semaine médicale, 1895, n° 18.

O. HEUBNER : *Ueber die Erfolge der Heilserumbehandlung bei der Diphterie.* Deutsch. medic. Wochensch., 1895, p. 687.

Ergebnisse der Sammenforschung ueber das Diphterieheilserum für das II Quartal 1895. Zeitschrift für Hygiene, 1896, p. 654, etc.



ceux que nous venons de citer, par contre, il est encore un assez grand nombre de cliniciens(1) pour lesquels le sérum antidiphtérique est non seulement inactif au point de vue thérapeutique, mais même dangereux, toxique et pouvant amener la mort.

Outre ces contradicteurs par principe, il y a aussi certains expérimentateurs qui se sont appuyés sur leurs résultats pour combattre la valeur de cet agent thérapeutique nouveau. KOSSOROTOFF(2) entre autres, étudiant les modifications provoquées dans le sang et quelques viscères du lapin par les injections sous-cutanées de sérum antidiphtérique, conclut que :

1° Le sérum est loin d'être indifférent pour l'économie ;

2° Les altérations par des doses thérapeutiques ressemblent beaucoup aux altérations qu'on observe dans les maladies infectieuses aiguës ;

3° Ces injections provoquent de l'hypérémie très prononcée du foie et surtout des reins; les parenchymes subissent de la dégénérescence, sous forme d'infiltration trouble ou de dégénérescence granuleuse quelquefois plus grave ;

4° Les ganglions lymphatiques au voisinage du lieu d'injection sont plus modifiés que les autres, les vaisseaux y sont plus dilatés, quelques uns sont rompus dans la substance médullaire; le nombre des globules blancs est fortement augmenté; les cellules lymphatiques sont en prolifération. La rate présente aussi des phénomènes d'hyperplasie, surtout au niveau des corpuscules; les vaisseaux sont gorgés de sang et riches en leucocytes ;

5° Dans le sang, on constate beaucoup de formes crénelées et une leucocytose marquée ;

6° L'emploi du sérum demande donc beaucoup de circonspection.

Les conclusions de la thèse de DESGREZ(3) à propos de l'influence du sérum de Roux et des sérums en général sur les éléments urinaires, sans être aussi défavorables, se rapprochent fort de celles de KOSSOROTOFF :

« L'injection de sérum antidiphtérique, dit cet auteur, faite à des

(1) HANSEMANN : Berliner klinische Wochenschrift, 1894, p. 1127.

SCHLEICH und GOTTSTEIN : *Immunität, Infectionstheorie und Diphterieserum*, 1894 ; refer. in Berlin, klin. Wochensch., p. 1141.

RITTER : Centralblatt f. Bakteriolog., 1894, II, p. 985.

BERTIN : Gazette médic. de Nantes, avril 1895.

GOTTSTEIN : Therapeut. Monatsh., 1896, p. 269, etc.

(2) Presse Médicale, 1 décembre 1896, p. 60. Extr. du Vratch.

(3) *De l'influence des sérums sur les variations de quelques éléments urinaires*, 1895. Thèse de Paris, n° 492.

lapins, en proportion un peu supérieure à la dose thérapeutique, en tenant compte de leur poids comparé à celui de l'enfant ou de l'adulte, provoque chez ces animaux des phénomènes de dénutrition qui se manifestent par une diminution anormale et fréquemment considérable de leur poids initial; par une augmentation simultanée des éléments dissous dans l'urine, augmentation qui porte principalement sur l'urée et le chlore, un peu moins souvent sur le phosphore; enfin, par une diarrhée qui survient au bout de quelques jours et indique une entérite prononcée.

» Si la diarrhée manque, on constate encore une diminution du poids du lapin. Si elle apparaît, elle peut guérir au bout de quelques jours dans un certain nombre de cas, ou se terminer fatalement par la mort de l'animal.

» On trouve à l'autopsie, de l'entérite accompagnée d'hypérémie et quelquefois d'hémorrhagies intestinales.

» Les viscères sont congestionnés, mais les reins paraissent généralement sains, du moins à l'examen superficiel.

» L'albumine, assez rare, n'a jamais été observée qu'à l'état de traces.

» Les expériences que j'ai faites avec le sérum antidiphtérique, semblent démontrer que 1,5 c.c. de sérum peut constituer une dose toxique mortelle pour un kilogr. d'animal. »

Comme nous allons le voir, les expériences qui suivent sont loin d'être aussi défavorables au sérum.

Les modifications de poids et des urines, même après des doses très élevées de sérum, sont peu constantes et en tout cas peu caractéristiques.

Injections sous-cutanées.

EXPÉRIENCE N° 35. (Voir graphique n° 35.)

1° Injection de 2.5 c.c. de sérum; 2° Injection de 1/2 c.c.; 3° Injection de 1/2 c.c. de toxine.

Le poids descend le premier jour, se relève déjà le second. Les urines augmentent, par contre, le premier jour pour descendre dans la suite.

La densité suit la marche inverse; elle tend cependant à se maintenir un peu plus bas que la moyenne les jours subséquents.

L'azote ‰ descend légèrement; la quantité par jour s'élève et descend comme l'urine.

Le phospore tombe surtout les 2e, 3e et 4e jours, se relève le 5e; la quantité absolue, comme celle de l'azote, suit les oscillations de l'urine.

Le chlore par jour est seul influencé, encore, est-ce par suite de la



plus grande quantité de liquide éliminée le 1er jour après l'injection; dans la suite, il y a diminution.

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/°°	par jour	pour °/°°	par jour	pour °/°°	par jour	
29/4	2500	19	89								
30	2522	25	142	1014	1800	216	1,2	0,14	1,0	0,12	
1/5	2430	14	132								
2	2525	18	113	1015	2200	224	1,2	0,12	1,3	0,13	
3	2412	26	91								
4	2404	11	93	1015	2000	196	1,3	0,13	0,8	0,08	
5	2410	24	103								
6	2423	21	110	1013	1500	106	1,0	0,07	1,0	0,07	
7	2420	21	32								
8	2454	24	92	1015	2000	184	1,4	0,13	1,3	0,12	
9	2470	19	120	1012	1800	216	1,2	0,15	1,2	0,14	Le 9, injection de 2,5 c.c. de sérum dans le dos.
10	2430	20	119	1016	1600	30,4	0,2	0.004	1,8	0,03	
11	2462	19	41	1014	1600	65,6	0,3	0,01	1,0	0,04	
12	2476	22	44	1018	2000	88	0 2	0.008	0,6	0,03	
13	2463	21	69	1012	1400	77	0,7	0,04	1.2	0,06	
14	2448	9	41								
15	2450	20	84	1014	2400	220	1,1	0,10	1,0	0,09	
16	2470	20	100								
17	2493	23	108	1014	2800	302	1,6	0,17	1,4	0,15	
18	2453	8	80	1018	4000	220	2,0	0,16	0,8	0,06	
19	2538	10	85	1013	2400	204	1,5	0,13	0,6	0,05	Le 19, injection de 0,5 c.c. de sérum.
20	2590	20	122	1014	2400	309	1,6	0,21	0,9	0,12	
21	2609	24	136								
22	2544	20	140	1013	2400	336	1,3	0,18	1,3	0,18	Le 22, injection de 0,5 c.c. de toxine diphtérique.
23	2508	13	105	1014	2800	294	1,1	0,13	1,1	0,12	
24	2532	21	83	1013	2200	217	1,2	0,12	0,9	0,09	
25	2550	23	115								
26	2532	23	96	1012	2000	208	1,2	0,12	1,4	0,15	
27	2540	22	112								
28	2520	20	115	1013	2200	251	1,0	0,11	1,4	0,16	
29	2509	20	114								
30	2493	21	86	1016	3200	294	1,2	0,11	1,3	0,12	
1/6	2532	19	98								La diminution de l'urine, l'élévation de la densité et l'augmentation des éléments dosés proviennent en partie de l'influence de la température sur les aliments et sur l'urine.
2	2530	22	80	1017	3200	240	1,6	0,12	1,5	0 11	
3	2550	18	71								

L'animal continue à bien se porter.

EXPÉRIENCE N° 36 (voir graphique n° 36).

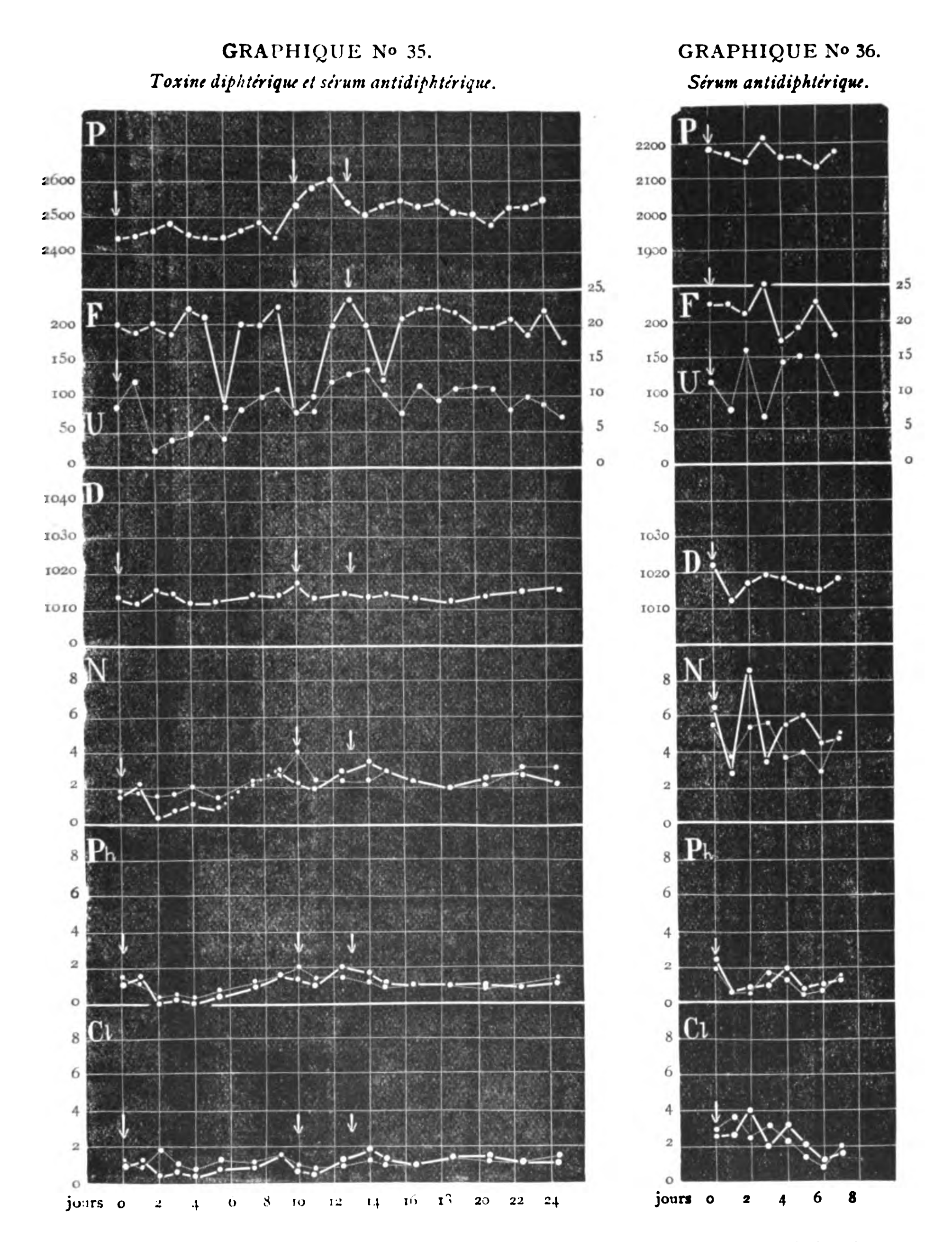
Injection de 10 c.c. de sérum.

Poids légèrement diminué pendant 5—6 jours; ce qui paraît dû avant tout à l'augmentation des matières fécales; tandis que les urines sont plutôt diminuées et la densité augmentée.

L'azote °/°° et la quantité absolue augmentent malgré la diminution de l'urine, sauf le 1er jour; le phospore suit assez bien les variations de l'azote, tandis que le Cl total est diminué pendant toute la période de diminution en poids; pas d'albumine dans les urines.

GRAPHIQUE N° 35.
Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.

GRAPHIQUE N° 36.
Sérum antidiphtérique.



L'animal revient parfaitement à l'état normal malgré cette injection de 10 c.c.

JOURS	POIDS	Quantités fèces	Quantités urines	DENSITÉ	N (c.c.) pour ‰	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pour ‰	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pour ‰	NaCl (gr.) par jour	Ration laissée	Observations
19/5	2197	14	181	1013	2000	305	1,0	0,16	0,6	0,09		
20	2176	16	124									
21	2180	24	112	1012	2200	279	1,1	0,15	0,8	0,10		
22	2152	17	143									
23	2150	15	121	1013	2100	254	1,2	0,15	1,2	0,15		
24	2189	20	43	1016	3600	155	0,7	0,03	2,2	0,09	Laisse C 130.	Le 24, injection sous-cutanée de 10 c.c. de sérum.
25	2123	27	90	1017	4200	378	1,5	0,13	1,0	0,09		
26	2122	26	103	1016	4000	404	1,4	0,15	0,7	0,07		
27	2150	21	91	1014	3200	291	1,8	0,16	0,9	0,08		
28	2110	12	116	1011	1900	220	1,1	0,13	0,8	0,09		
29	2100	25	80	1016	3400	306	1,8	0,16	0,7	0,06		
30	2133	23	100									
31	2176	16	133	1014	2800	353	1,7	0,22	1,3	0,15		
1/6	2170	19	120									
2	2190	18	85	1017	2600	247	2,0	0,19	1,6	0,15	Les éléments dosés augmentent par suite de l'action de la température sur l'animal, l'urine et les aliments.	
3	2222	18	106									

Le lapin étant revenu complètement à son état primitif, nous cessons l'expérience : observé encore pendant près de 3 semaines, il ne présente rien d'anormal.

EXPÉRIENCE N° 37. (Voir graphique n° 37.)

Injection de : 1° 6 c.c.; 2° id. 9 jours après; 3° 0,5 de toxine.

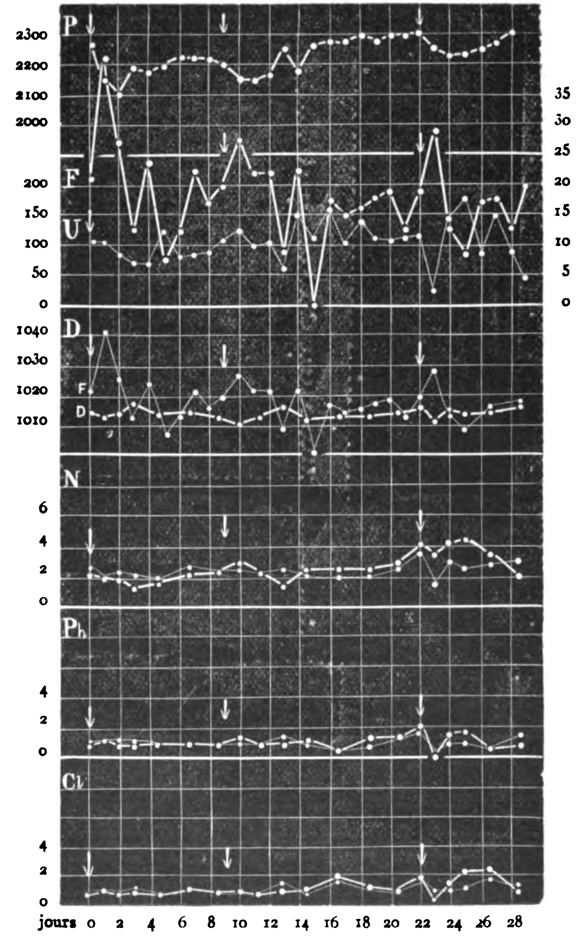
Diminution passagère du poids après la première injection, plus légère encore après la seconde.

JOURS	POIDS	Quantités fèces	Quantités urines	DENSITÉ	N (c.c.) pour ‰	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pour ‰	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pour ‰	NaCl (gr.) par jour	Observations
24/4	2263	24	143	013	2400	391	1,1	0,18	1,5	0,24	
25	2200	—	183								
26	2118	—	74	1015	2400	237	0,6	0,06	0,4	0,04	
27	2100	7	124								
28	2237	21	90	1017	3000	246	1,3	0,11	1,0	0,08	
29	2270	25	74								
30	2297	16	150								
1/5	2242	17	92	1012	1800	205	0,8	0,09	0,4	0,05	
2	2255	21	101								
3	2225	24	80	1014	2800	235	1,4	0,12	0,6	0,05	
4	2216	27	82								
5	2213	41	107	1013	2000	214	1,1	0,12	0,5	0,05	Le 5, injection sous-cutanée de 6 c.c. de sérum.
6	2141	27	91	1015	2200	200	1,0	0,09	0,5	0,04	
7	2107	13	70	1018	2200	154	1,1	0,08	0,6	0,04	
8	2183	24	71	1014	2000	190	1,0	0,09	0 4	0,04	
9	2162	8	120								
10	2200	13	85	1015	2600	224	0,9	0,08	0,9	0,08	
11	2230	22	87								
12	2241	17	92	1013	2400	242	0,8	0,08	0,6	0,06	
13	2238	20	110								
14	2200	17	124	1011	2600	322	1,1	0,14	0,6	0,07	Le 14, id. id. id.
15	2163	22	100	1012	2200	228	0,7	0,07	0,5	0,05	
16	2169	22	109								
17	2173	9	63	1017	2600	164	1,4	0,09	1,3	0,08	

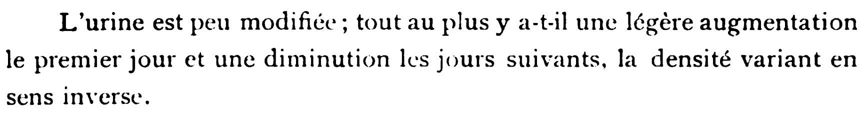
JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P2O5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	
18	2260	22	148	1012	2100	273	1,0	0,13	0,7	0,09	
19	2187	—	112								
20	2273	17	160	1013	2000	262	0,55	0,06	1,5	0,19	
21	2280	15	102								
22	2282	16	137	1013	2100	260	0,75	0,16	1,1	0,13	
23	2290	18	112								
24	2270	19	107	1015	2800	305	1,4	0,15	0,9	0,10	
25	2300	13	111								
26	2306	19	114	1017	3600	410	1,9	0,22	1,7	0,19	
27	2302	29	23	1011	1600	37	0,4	0,01	0,8	0,02	Le 27, injection de 0,5 c.c. de toxine.
28	2266	13	143	1014	3000	429	1,1	0,16	0,9	0,13	
29	2230	9	177	1013	2600	460	1,0	0,18	1,2	0,21	
30	2234	17	94	1014	3000	366	0,6	0,07	1,8	0,22	
31	2264	18	150								
1/6	2283	13	89	1017	3200	221	1,4	0,09	1,3	0,09	
2	2312	20	50								

L'animal continue à bien se porter.

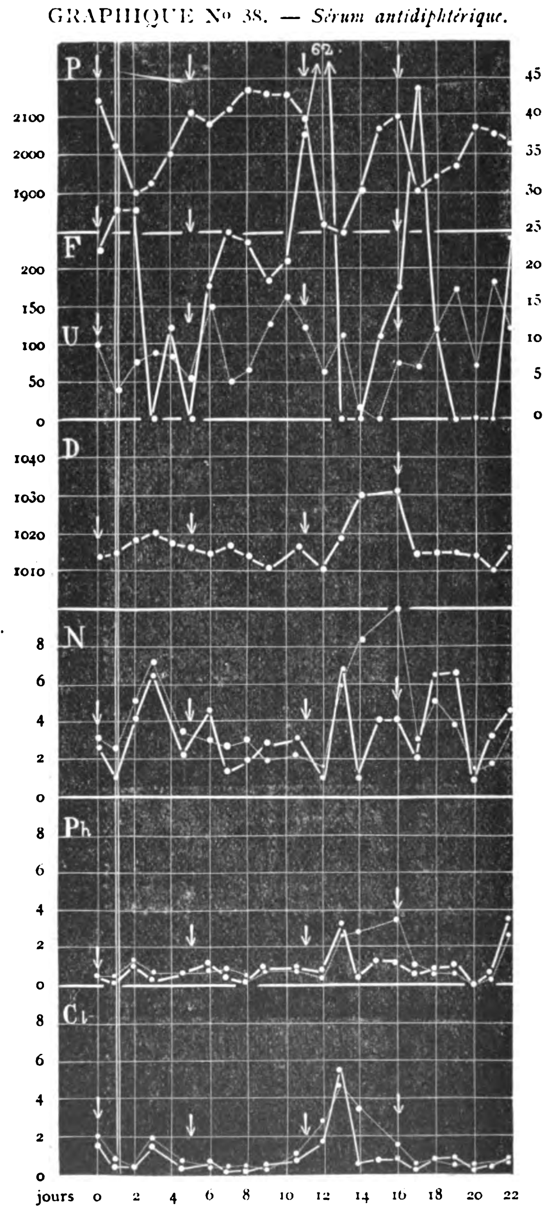
GRAPHIQUE N° 37. — *Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.*



Diarrhée forte après la 1re injection, moins marquée après la seconde.


L'urine est peu modifiée ; tout au plus y a-t-il une légère augmentation le premier jour et une diminution les jours suivants, la densité variant en sens inverse.

GRAPHIQUE N° 38. — *Sérum antidiphtérique.*



L'azote comme le phosphore et le chlore restent absolument constants; ils augmentent seulement plusieurs jours après la seconde injection.

L'injection de toxine n'amène de troubles que pendant un seul jour, lesquels sont caractérisés par une augmentation de fèces avec diminution d'urine et des éléments dissous.

B) Injections graduellement croissantes.

EXPÉRIENCE N° 38. — *Sérum antidiphtérique*. (Voir graphique n° 38.)

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	
31/3	2066	25	102	1016	2000	209	0,6	0,06	2,5	0,26	
1/4	2090	18	107	1016							
2	2108	22	91	1016	3000	309	0,6	0,07	1,8	0,20	
3	2112	22	115	1016							
4	2076	19	78	1012	2800	218	0,3	0,02	1,8	0,14	
5	2117	18	70	1012	3000	210	0,3	0,02	2,4	0,17	
6	2168	20	150	1014	2400	292	0,4	0,05	2,4	0,17	
7	2138	29	94								
8	2143	32	110	1016	2600	286	0,4	0,04	1,6	0,18	
9	2105	28	41	1015	2400	98	0,3	0,01	0,6	0,03	Le 9, injection hypodermique de 1 c.c. de sérum.
10	2025	28 diarrh	79	1019	5200	410	1,3	0,10	0,4	0,03	Carottes sont changées le 10 (Voir dans le texte.)
11	1900	—	91	1020	7000	637	0,4	0,03	1,9	0,17	Laisse 104 gr. de carottes.
12	1920	12	85	1018	3400	208	0,7	0,07	0,5	0,03	
13	2000	—	55	1017							
14	2110	17	154	1016	3000	462	0,7	0,12	0,3	0,05	Le 14, injection hypodermique de 1 c.c. de sérum.
15	2084	25 diarrh	52	1017	2600	135	0,7	0,04	0,3	0,01	Laisse un peu de sa ration.
16	2116	24	63	1014	3000	189	0,3	0,02	0,3	0,02	
17	2180	19	132	1011	2000	264	0,6	0,08	0,2	0,03	
18	2173	21	160	1017	2200	315	0,6	0,09	0,7	0,10	
19	2164	37 diarrh	127								
20	2092	62 diarrh	66	1011	1800	119	0,6	0,04	2,7	0,18	Le 20, injection hypodermique de 3 c.c. de sérum; la diarrhée qui s'était amendée, reprend et s'accentue.
21	1819	—	112	1019	6000	672	2,7	0,31	4,9	0,55	
22	1800	—	111	1030	8400	117	2,8	0,04	3,6	0,05	Du 20-21 laisse toute sa ration,
23	1909	11	—	—	—	—	—	—	—	—	Du 21-22 laisse { Car. 122 gr. Av. 14 gr.
24	2076	18	80	1031	10000	800	3,5	0,28	1,5	0,12	
25	2100	44	70	1015	3000	210	1,1	0,08	0,3	0,02	Le 25, injection de 4 c c. de sérum de même.
26	1903	12	120	1015	5400	648	0,8	0,10	0,5	0,06	
27	1952	—	173	1015	3800	657	0,7	0,12	0,3	0,06	Du 25—26 laisse { Car. 200 gr. Av. 16 gr.
28	1973	—	74	1014	1400	104	0,05	0,004	0,2	0,01	
29	2079	—	185	1010	1800	333	0,3	0,07	0,2	0,04	
30	2064	24	125	1017	3600	450	2,9	0,36	0,5	0,06	
1/5	2024	21	86	1011	1800	149	0,7	0,06	0,4	0,03	
2	1960	19	80								
3	2052	21	201	1013	2200	315	1,2	0,17	0,7	0,10	
4	1987	32	85								
5	1900	38	43	1017	4060	188	1,5	0,07	4,2	0,20	
6	1800	8	51								
7	1758	—	—	—	—		—	—	—		
8	1780	—	83	1038	16200	1344	4,2	0,35	3,0	0,25	
9	1680	—	27	1042	15000	405	1,9	0,05	4,2	0,11	
10	1690	10	—	—	—	—	—	—	—	—	On constate une tumeur au milieu du flanc au niveau de la dernière injection; incision et sortie d'une masse caséeuse purulente.
11	1760	8	10								

Vu l'état de l'animal par suite de cet accident, nous cessons l'expérience.

Injection de : 1° 1 c.c.; 2° 1 c.c. 4 jours après; 3° 3 c.c. 7 jours après celle-ci; 4° 4 c.c. 5 jours après cette dernière.

Le poids tombe la 1re, la 3e et la quatrième fois, s'arrête dans son ascension la seconde fois.

Les urines diminuent chaque fois le premier jour, s'élèvent le second.

La troisième injection est suivie d'anorexie durant deux jours.

La densité reste la même ou s'élève quand l'urine diminue.

L'azote et le phosphore croissent, en général, à la suite de chaque injection.

Le chlore s'élève seulement après la troisième injection.

Les fèces augmentent légèrement après la 1re et la 2e injection; une véritable diarrhée survient après la 3e et la 4e.

Remarque. — Cet animal a présenté en outre, de l'anorexie après chaque injection, surtout après la 1re, la 3e et la 4e; les modifications de l'urine résultent donc en partie d'un état d'inanition. Pour nous, il est manifeste que ce lapin a réagi d'une manière anormale pour une cause que nous ne pouvons spécifier.

C) Injections intraveineuses.

EXPÉRIENCE N° 39. — *Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.*
(Voir graphique n° 39.)

Cet animal a reçu à deux reprises 1 c.c. de sérum, la seconde dose 6 jours après la première. 5 jours après cette dernière il a reçu environ 0.25 c.c. de toxine par kilogramme.

Voyons ce qui s'est passé sous l'influence du sérum.

La première injection amène une baisse de poids qu'on n'observe pas après la seconde; cette baisse dure 2 jours, elle est suivie d'un retour à la normale; puis apparaît une nouvelle baisse durant 4 jours, relèvement le 5e.

La seconde fois, la hausse qui survient se maintient durant 3 jours, la moyenne est réatteinte le 4e.

Pour la quantité des urines, on observe après la première dose, une chute de 4 jours due à la diarrhée qui apparaît; le 5e jour, retour à la normale; la seconde dose ne modifie pas sensiblement l'urine.

Les fèces augmentent la première fois le 3e jour; pendant 3 jours elles sont plus abondantes que d'ordinaire, diarrhéiques; comme nous venons de le dire, c'est ce qui amène la diminution de l'urine malgré la baisse du poids.

Après la deuxième injection, augmentation à partir du second jour.



Pour la densité : 1° Augmentation surtout les 3e et 4e jours, encore en rapport avec l'abondance et la nature des fèces.

2° Nouvelle élévation les 2e et 3e jours.

Les 0,25 c.c. de toxine que nous administrons dans la suite, amènent les troubles caractéristiques que nous avons signalés dans les intoxications aiguës; nous en reparlerons dans des expériences semblables rapportées au chapitre suivant, quand nous examinerons l'influence que peut avoir le sérum sur l'action de la toxine.

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P2O5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration laissée	Observations
		fèces	urines		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour		
4/4	1950	—	202	1015	3600	727	0,5	0,10	1,8	0,36		
5	2003	—	93	1015	3800	353	0,4	0,04	1,8	0,17		
6	2042	19	155	1016	2600	314	0,3	0,04	1,8	0,22		
7	2080	21	87									
8	2084	20	204	1013	2200	449	0,4	0,08	1,7	0,35		
9	2046	23	149	1017	3400	503	0,4	0,06	1,1	0,16		Le 9, injection intravein. 1 c.c. sérum.
10	2004	17	112	1015	3600	403	0,6	0,07	0,9	0,10		Le 10, changement de carottes.
11	2050	42	63	1021	5400	340	0,9	0,06	1,4	0,09		Forte diarrhée.
12	1983	36	52	1022	3000	312	0,4	0,09	0,6	0,06		Moindre id.
13	1932	33	156	1015								Selles encore fort liquides.
14	1930	8	159	1013	14200	223	0,5	0,08	0,3	0,05		
15	1954	7	92	1011	2200	202	0,4	0,04	0,2	0,02		Le 15, même injection.
16	2032	6	177	1011	2200	389	0,1	0,02	1,2	0,22		
17	2060	23	97	1015	3400	330	1,0	0,09	0,9	0,09		
18	2100	23	149	1013	2400	382	1,7	0,27	0,6	0,09		
19	2122	23	170									
20	2034	28 diarrh	90	1014	3000	270	0,3	0,03	3,2	0,29	Laisse C. 73.	Le 20, 0,5 de toxine s'-cutanée.
21	1910											

Le 21, à 2 1/2 heures, convulsions ; chute sur le flanc, cris.

Ralentissement considérable de la respiration, hypothermie marquée ; le cœur est fortement ralenti.

Mort vers 3 1/2 heures.

Autopsie immédiate : le cœur continue à battre rapidement d'abord, puis de plus en plus lentement.

Le foie est déjà jaune gris, très friable.

Reins et capsules surrénales hémorrhagiques.

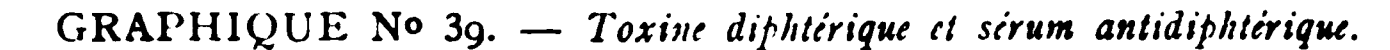
Larynx : peu d'hyperémie.

Congestion et œdème au niveau de l'injection (oreille).

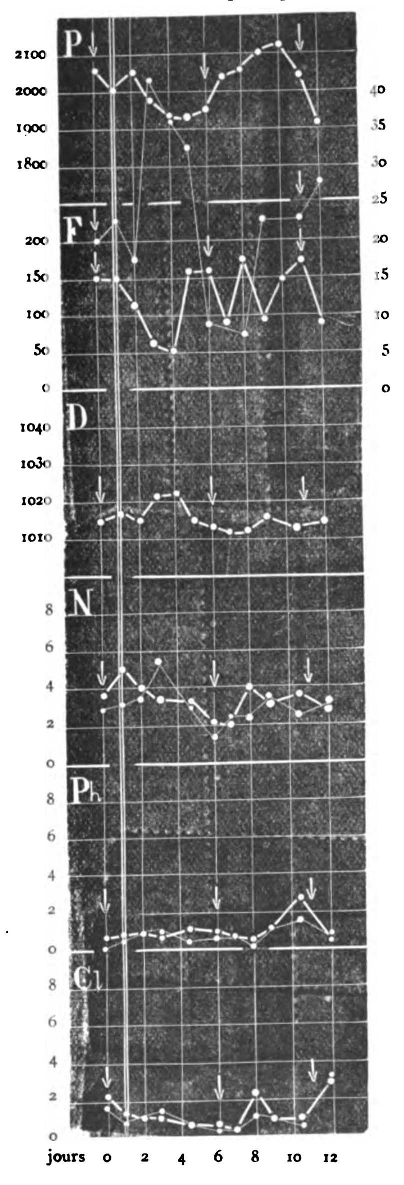
L'azote, le phosphore et le chlore se modifient plus ou moins après la 1re et la 2e injection ; le chlore, et en partie l'azote, diminuent d'une manière générale ; seulement, comme nous l'avons indiqué sur le graphique, le 2e jour après la première injection (graphique 2 traits), la provision de carottes étant épuisée, l'alimentation s'est faite avec une autre variété de



carottes qui renfermait à peu près la moitié d'azote (analyse par la méthode de KJELDAHL); aussi, avons nous remarqué chez tous nos lapins une



GRAPHIQUE N° 39. — *Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.*



diminution de la moyenne d'azote à la suite de ce changement de nourriture; nous n'y avons pas fait le dosage du chlore, seulement, chez tous nos lapins, la moyenne journalière de cet élément ayant diminué, la teneur

de ces nouvelles carottes en chlore était probablement moindre aussi.

Leur teneur plus élevée en eau explique l'augmentation de la quantité d'urine et l'abaissement de la densité. L'élimination du phosphore ne s'est pas abaissée d'une manière bien sensible.

Ce simple changement de variétés de carottes et les modifications urinaires qu'il a déterminées prouvent d'une part, l'équilibre nutritif de nos lapins et démontrent, d'autre part, quelles précautions extrêmes sont nécessaires dans les expériences sur les échanges nutritifs.

Passons à l'examen des expériences suivantes et formulons brièvement leur signification.

EXPÉRIENCE N° 40. — *Sérum antidiphtérique.*

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/°°	par jour	pour °/°°	par jour	pour °/°°	par jour	
28/3	2352	23	185	1018	4000	740	0,7	0,13	1,5	6,28	
29	2296	27	161	1019	5000	805	1,5	0,24	3,8	0,61	
30	2220	20	110	1024	6000	660	2,3	0,25	4,1	0,45	
31	2210	26	102	1026	6400	653	2,4	0,24	2,4	0,24	
1/4	2232	19	144	1022	5400	777	1,9	0,27	2,5	0,36	
2	2218	19	160	1021	5200	832	1,8	0,29	1,9	0,30	
3	2142	21	45	1017	5000	225	1,6	0,07	3,6	0,16	
4	2144	22	72	1012	3800	274	0,5	0,04	3,6	0,26	Le 4, injection intraveineuse de 2 c.c. de sérum.
5	2170	19	159	1017	5400	859	0,5	0,08	2,5	0,40	
6	2147	21	62	1019	5600	347	1,7	0,11	3,3	0,20	
7	2204	25	145	1018	3800	551	1,4	0,20	2,3	0,33	
8	2163	17	150	1017	4000	600	0,6	0,09	1,5	0,22	
9	2163	19	149	1015	3100	447	0,8	0,12	0,9	0,13	
10	2130	23	96	1018	4800	460	1,5	0,14	1,9	0,18	Le 10, changement de carottes.
11	2174	18	143	1016	4200	601	0,5	0,07	2,5	0,36	
12	2070	23	234	1020	3000	650	0,6	0,13	1,1	0,24	
13	2047	21	200	1014							
14	2047	24	131	1016	3600	472	1,5	0,20	1,6	0,21	
15	1947										

Mort le 15 vers onze heures dans les circonstances suivantes : nous nous proposions d'injecter deux nouveaux c.c. de sérum par la même voie, lorsqu'après l'injection du premier c.c l'animal tombe sur le flanc, présente quelques convulsions et meurt au bout de peu de secondes.

Le même sérum avait servi quelques minutes auparavant à injecter de la même façon deux autres lapins : il est donc difficile de l'incriminer comme cause de l'accident.

A l'autopsie nous ne constatons rien de spécial.

Injection de 2 c.c. de sérum.

Poids : aucune modification notable ; l'élimination des fèces ne paraît pas sensiblement troublée et les oscillations urinaires restent dans les limites ordinaires.

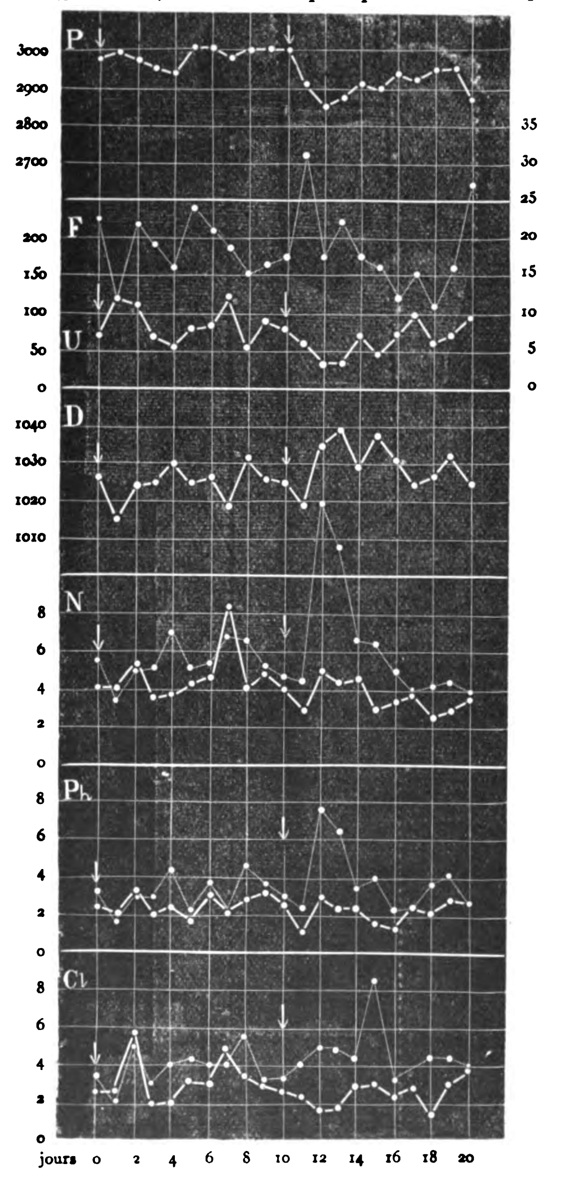
La densité descend légèrement le 1er jour et oscille autour de la normale dans la suite.

L'azote par jour est relativement élevé le second jour.

Le phosphore relatif et absolu descend le premier jour pour remonter déjà le second jour, tout comme l'azote.

Quant au chlore, il ne paraît pas avoir sensiblement varié.

GRAPHIQUE No 41. — *Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.*



EXPÉRIENCE N° 41. — *Toxine diphtérique et sérum antidiphtérique.*

(Voir graphique n° 41.)

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration	Température	Observations
		fèces	urines		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour			
20/10	2918	21	69	1028	7200	497	3,1	0,22	3,6	0,25			
21	2940	20	98	1027	6000	588	3,6	0,35	2,6	0,25			
22	2932	19	137	1019	3600	483	2,7	0,38	2,1	0,29			
23	2900	22	99	1018	4000	396	2,5	0,25	2,7	0,27			
24	2880	20	72	1019	3800	273	2,6	0,19	2,9	0,21			
25	2905	23	87	1025	4800	418	2,6	0,23	2,8	0,18			
26	2932	24	58	1028	5600	325	3,2	0,18	4,5	0,26			
27	2946	20	64	1029	7000	448	3,9	0,25	3,3	0,21			
28	2990	27	85	1023	5000	425	2,8	0,24	2,7	0,23			
29	2960	20	62	1029	6000	372	4,1	0,25	4,9	0,30			
30	2980	12	118	1015	3400	401	1,6	0,19	2,1	0,25			**Le 30, injection intraveineuse de 3 c.c. de sérum.**
31	2988	22	112	1023	4800	538	2,8	0,31	2,1	0,57			
1/11	2980	19	68	1025	5200	354	2,9	0,18	3,0	0,19			
2	2965	16	53	1030	7000	371	4,3	0,23	3,9	0,21			
3	2932	24	80	1025	5200	416	2,2	0,18	4,2	0,34			
4	3000	21	85	1027	5400	459	3,7	0,32	3,9	0,33			
5	3000	19	122	1019	6800	827	2,3	0,27	4,0	0,49			
6	2958	15	63	1031	6600	456	4,5	0,28	5,6	0,35			
7	2996	16	93	1026	5200	484	3,8	0,35	3,2	0,30			
8	3000	18	83	1025	4800	398	3,0	0,25	3,3	0,27			
9	3010	31	61	1019	4600	281	2,2	0,14	4,0	0,24	du 9-10 Car. 67, Av. 10		**Le 9, injection intraveineuse de 10 c.c. de sérum. Le 9, le lapin présente tout le jour des troubles respiratoires; est abattu.**
10	2908	18	35	1034	14000	490	7,5	0,32	4,9	0,17	du 10-11 Car. 110, Av. 41		
11	2857	22	37	1039	11600	429	6,3	0,23	4,8	0,18			
12	2880	18	68	1029	6600	449	3,6	0,25	4,4	0,30			
13	2915	16	49	1038	6400	314	4,0	0,18	8,5	0,42			
14	2905	12	70	1031	5000	350	2,3	0,16	3,5	0,24			
15	2927	15	97	1024	4000	388	2,5	0,25	2,9	0,28			
16	2920	11	61	1027	4200	256	3,8	0,23	4,4	0,15			
17	2950	16	71	1032	4400	312	4,2	0,30	4,4	0,31			
18	2957	27	98	1025	4000	372	2,7	0,27	3,9	0,38			
19	2880	17	127	1024	4400	559	5,2	0,66	3,4	0,43			
20	2860	21	87	1029	4200	365	3,2	0,27	2,9	0,25			
21	2872	9	107	1021	4200	452	2,6	0,20	2,8	0,30			
22	2860	23	103	1021	4200	433	2,2	0,28	3,1	0,32			
23	2742	31	93	1023	4200	391	2,4	0,28	4,2	0,39			
24	2728	26	115	1023	4800	552	2,5	0,29	2,5	0,25			
25	2737	23	110	1030	4800	528	3,4	0,38	4,9	0,49		Soir, 40°4	**Le 25, inject. sous-cutanée de 0,25 c. c. de toxine.**
26	2833	23	[illegible]5	1031	7800	507	3,2	0,21	6,3	0,41		Matin, 39°4; Soir, 39°3	
27	2858	16	68	1033	8400	571	5,2	0,36	4,6	0,31	Laisse Car. 105		
28	2820	13	59	1038	11200	660	6,5	0,39	4,7	0,28	Id. Car. 82, Av. 37		**Albumine, cylindres granuleux.**
29	2780	16	38	1040	10800	410	4,8	0,18	4,3	0,16			**Albumine.**
30	2828	18	62	1032	8400	520	2,7	0,17	4,0	0,24			**id.**
1/12	2843	5	71	1026	7800	553	2,2	0,16	3,4	0,24	Id. Car. 60, Av. 27		**bcp. id.**
2	2780	9	100	1024	8000	800	1,6	0,16	3,1	0,31	Id. Car. 34, Av. 50		**id.**
3	2700	—	143	1029	8200	1172	2,4	0,35	2,4	0,34	Id. Av. 42		**id.**
4	2695	8	84	1030	7000	588	1,1	0,10	2,3	0,19	Id. Car. 27, Av. 8		**id.**
5	2670	12	73	1039	14600	1165	4,1	0,23	4,3	0,31			**id.**
6	2700	20	60	1046	13400	804	5,4	0,33	3,9	0,23			**id.**
7	2700	20	28	1043	13600	381	5,8	0,16	4,0	0,11			**id.**
8	2728	22	81	1034	12400	1004	4,8	0,39	5,8	0,47			**ms id.**
9	2718	16	117	1031	5600	655	2,9	0,34	3,2	0,37			**peu id.**
10	2720	—	116	1023	3400	394	2,4	0,28	3,9	0,45			**id. id.**
11	2782	17	20	1021	3000	60	1,1	0,02	1,0	0,02			**pas id.**
12	2738	24	188	1027	4800	902	0,4	0,80	1,9	0,36			**id. id.**
13	2766	23	103	1028	4400	453	3,3	0,34	3,7	0·37			**id. id.**
14	2694	4	121	1025	4200	508	2,3	0,40	3,1	0·37			
15	2700	8	141	1021	3800	735	2,6	0,37	2,7	0·38			

Le 16 il est changé de cage ; nous le croyons remis de son injection, mais il redevient malade, le poids recommence à baisser, si bien que le 26/12 l'animal ne pèse plus que 2545 grammes et le 2/1 96 2300 ; il meurt ce jour là à 11 heures du matin.

Autopsie : A l'ouverture du ventre on constate de l'ascite.

L'estomac ne présente rien de spécial, sauf un pointillé hémorrhagique affectant en certains endroits une disposition arborescente.

Foie : 92 gr. offre les veines centrales hyperémiées ; couleur rouge foncé ; vésicule remplie.

Rate : petite et pâle.

Intestins : renferment dans la partie moyenne des matières claires très liquides.

Reins : 7 gr. ; peu volumineux ; pâles ; capsule se détache facilement ; à la coupe, consistance ne paraît pas anormale ; congestion accentuée de la zône moyenne, surtout à droite.

Vessie : contient 17 c.c. d'urine trouble ; filtrée, elle se trouble encore par HNO_3.

Capsules surrénales : Jaune pâle, augmentation du diamètre antéro-postérieur. A la coupe, la zône centrale apparaît rosée, la périphérie est jaunâtre, donc peu d'altérations microscopiques.

Cœur : Le péricarde renferme assez bien de liquide séreux ; la couleur du péricarde viscéral est fort pâle ; le cœur droit est distendu, le cœur gauche vide ; les coronaires sont turgescentes et épaissies.

Poumons : hydrothorax léger ; taches hypostatiques aux bases, quelques zônes limitées d'emphysème.

1° Injection de 3 c.c. de sérum ; 2° Injection de 10 c.c. de sérum, 10 jours après ; 3° Injection de 0,09 c.c. de toxine par kilogr., 24 jours après (sous-cutanée).

Après les trois premiers centimètres cubes :

Le poids descend légèrement à partir du second jour et cela pendant 3 jours pour se relever le 5e, contrairement à ce qui s'est passé dans les expériences nos 35 et 36.

Les fèces diminuent ; les urines augmentent assez bien les 1e et 2e jours et diminuent les 3e et 4e.

La densité tombe fortement le premier jour et se relève dans la suite.

L'azote ‰ après être descendu un jour en même temps que la densité, se relève de même. La quantité absolue est assez élevée le 2e jour, très élevée le 7e.

Le phosphore ‰ tombe fortement le premier jour et présente dans la suite des oscillations assez étendues. Le taux quotidien est également plus élevé vers le 7e jour.

Le chlore peu modifié, est seulement assez instable les 2e, 6e et 7e jours.

Après les 10 c.c. en injection intraveineuse, dose très massive ; les troubles, quoique plus marqués, sont loin d'être alarmants.

En effet, il ne survient qu'une diminution de poids pendant 2 jours,

avec relèvement consécutif; une diarrhée d'un jour, une diminution passagère de l'urine avec augmentation de la densité; une augmentation relative de l'azote, du phosphore et du chlore, de manière que le taux journalier reste pour ainsi dire absolument normal; et c'est tout.

EXPÉRIENCE N° 42. — *Toxine diphtérique et sérum autidiphtérique.*
(Voir graphique n° 42.)

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Observations
		fèces	urines		pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	
21/10	3350	23	71	1017	2400	170	1,3	0,09	1,2	0,08	
22	3260	23	70	1019	3200	224	1,9	0,13	2,0	0,14	
23	3220	20	72	1021	4200	302	2,6	0,19	1,9	0,14	
24	3242	29	40	1012	3800	152	2,5	0,10	1,2	0,05	
25	3312	25	48	1020	2600	124	2,4	0,11	2,4	0,11	
26	3308	22	81	1017	3000	243	2,5	0,21	2,8	0,23	
27	3294	26	43	1020	3600	154	2,6	0,11	2,8	0,12	
28	3290	23	60	1020	3400	204	2,0	0,12	2,6	0,16	
29	3310	23	45	1023	2800	126	2,1	0,09	3,6	0,16	
30	3363	23	53	1013	2400	127	1,8	0,09	1,9	0,10	Le 30, injection intraveineuse de 7 c.c. de sérum.
31	3390	20	60	1022	3400	204	1,8	0,11	2,3	0,14	
1/11	3400	23	31	1020	3800	118	2,4	0,56	2,7	0,08	
2	3430	19	52	1019	3400	177	1,9	0,10	1,6	0,08	
3	3428	18	80	1021	2400	192	2,9	0,24	3,8	0,30	
4	3348	20	48	1021	3000	144	2,9	0,14	2,0	0,10	
5	3359	12	25	1018	3200	80	2,7	0,69	1,8	0,18	
6	3430	21	21		5200	109	2,8	0,59	1,2	0,12	
7	3457	22	28	1020	3400	95	1,7	0,48	1,1	0,11	
8	3520	21	50	1018	2600	130	1,0	0,52	2,1	0,21	
9	3514	29	123	1017	4000	492	1,5	0,18	3,8	0,38	
10	3510	33	185	1016	3400	629	1,4	0,26	3,3	0,33	
11	3440	27	80	1023	4400	352	2,5	0,20	5,9	0,59	
12	3388	24	20	1020	2200	48	1,5	0,03	4,4	0,44	
13	3380	23	36	1018	1800	64	1,6	0,06	1,8	0,18	
14	3433	19	50	1023	3400	170	0,7	0,04	1,2	0,12	
15	3490	31	256	1011	1800	46	0,2	0,51	4,5	0,46	Le 15, injection de 0.5 c.c. de toxine.
16	3300	22	40	1009	1400	56	0,9	0,04	2,1	0,21	
17	3384	—	12								
18	3328										

Trouvé mort le 18 à 10 heures du matin.

Autopsie immédiate. — Estomac : congestion des veines aux deux courbures; rempli de matières alimentaires; ulcération de 5—6 mm. de diam. entamant la couche musculaire située près de la petite courbure; autre ulcère au voisinage du pylore, mais plus petit.

Foie : 145 gr., congestionné, consistance peu forte.

Reins : 10 gr., congestion médullaire subcorticale et glomérulaire.

Rate : 3 gr., congestion, assez volumineuse.

Capsules surrénales : congestion intense, ecchymoses superficielles; zône moyenne brun rouge.

Testicules : vaisseaux turgescents par suite de la congestion intense.

Vessie : quelques gouttes d'urine et celle-ci contient des cylindres et de l'albumine.

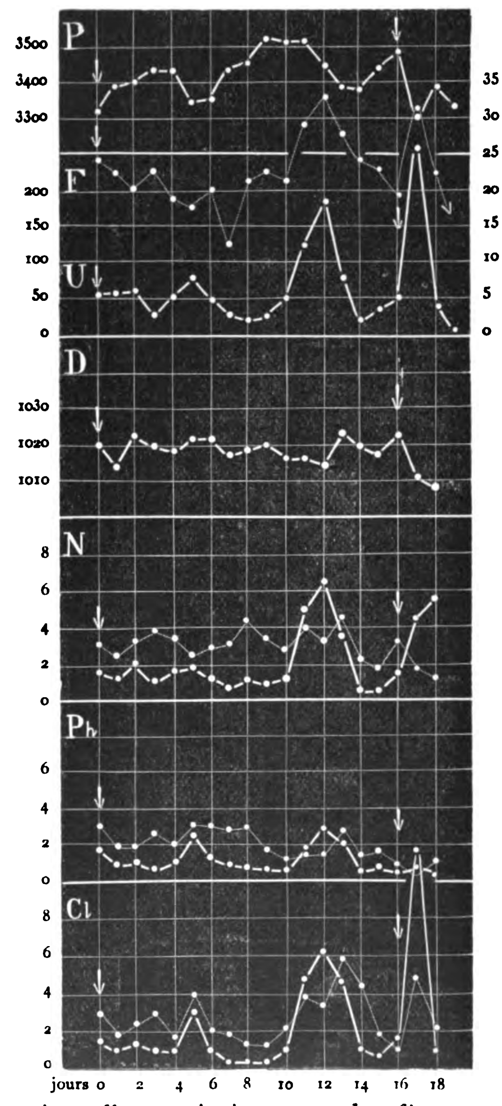
Cœur droit rempli de sang; veines coronaires distendues.

Poumons hépatisés, tant la congestion est forte; trachée : injection intense, sécrétion sanguinolente.

1º Injection de 7 c.c. de sérum; 2º Injection de 0,14 c.c. de toxine par kilogr. 15 jours après (sous-cutanée).

Par suite de l'absence de diarrhée, le poids, loin de diminuer, augmente;

GRAPHIQUE Nº 42. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*



variations proportionnelles, mais inverses, des fèces et des urines; la densité reste moyenne.

(L'azote, le phosphore et le chlore sont influencés au même degré que l'urine.)

L'injection de toxine amène les troubles de l'intoxication aiguë, comme le montre à l'évidence le graphique.

EXPÉRIENCE N° 43. — *Sérum antidiphtérique.* (Voir graphique n° 43.)

JOURS.	POIDS.	Quantités fèces.	Quantités urines.	DENSITÉ.	N (c.c.) pour °/..	N (c.c.) par jour	P_2O_5 (gr.) pour °/..	P_2O_5 (gr.) par jour	NaCl (gr.) pour °/..	NaCl (gr.) par jour	Ration laissée	Observations
30/3	2622	12	46	1020	4000	184	1,7	0,07	2,3	0,10		
31	2687	19	96	1023	5000	405	1,7	0,17	2,4	0,19		
1/4	2680	25	66									
2	2725	26	61	1023	7000	450	2,1	0,15	2,1	0,15		
3	2713	19	82									
4	2732	15	133	1014	4200	559	0,4	0,05	2,0	0,27		Le 4, injection de 1 c.c. de sérum dans la veine marginale de l'oreille.
5	2688	24	81	1019	5200	421	0,3	0,02	3,2	0,26		
6	2708	34	136	1018	5400	734	0,4	0,06	2,4	0,33		Le 6, diarrhée forte.
7	2612	8	128	1010	2600	333	0,2	0,05	2,2	0,28		
8	2620	21	130	1018	3400	442	0,3	0,04	1,8	0,23		
9	2630	20	186	1017	4000	334	0,2	0,02	1,4	0,12		
10	2660	21	185	1013	2800	518	1,7	0,30	0,8	0,15		Le 10, les carottes sont changées.
11	2607	17	120	1015	3400	408	1,0	0,12	1,7	0,20		
12	2642	22	211	1014	2400	436	0,5	0,07	0,9	0,12		Le 12, selles assez molles.
13	2583	17	69	1022								Le 13, id.
14	2678	19	244	1012	2000	488	0,7	0,12	1,5	0,37		Le 14, injection de 1 c.c. de la même manière.
15	2541	20	43	1020	4000	172	0,4	0,02	1,0	0,04		
16	2588	21	144	1012	2400	346	0,5	0,08	0,3	0,04		
17	2662	24	120	1016	3200	384	1,0	0,12	0,7	0,08		
18	2670	18	133	1014	2400	348	1,5	0,19	1,2	0,15		
19	2700	25	116									
20	2600	28	67	1017	3400	228	0,9	0,06	1,2	0,08		Le 20, injection de 2 c.c. intrav.
21	2608	9	121	1013	1800	218	0,8	0,10	0,5	0,06		
22	2617	34	27	1021	3000	81	0,9	0,03	0,9	0,02		Le 22, diarrhée.
23	2716	26	70	1016	2600	182	1,2	0,09	0,5	0,03		
24	2663	17	233	1010	2000	466	1,0	0,24	0,4	0,09		
25	2622	29	90	1017	3200	388	1,3	0,12	0,4	0,04		Le 25, injection de 3 c.c. intrav.
26	2567	23	33	1039	6600	218	3,1	0,11	0,9	0,03		
27	2597	10	98	1017	3000	294	1,3	0,13	0,6	0,06		
28	2700	19	108	1013	2400	258	1,2	0,13	0,4	0,04		
29	2552	22	114	1013	2200	225	1,4	0,13	0,4	0,04		
30	2685	24	91									
1/5	2619	20	100	1013	1800	173	1,2	0,12	0,5	0,04		
2	2620	17	93									
3	2581	27	144	1011	2000	288	0,6	0,08	2,0	0,28		Le 3, injection de 6 c.c. Quelques instants après l'injection, l'animal tombe sur le flanc, mais se remet au bout d'une 1/2 h.
4	2439	8	25	1037	7000	147	3,7	0,07	1,0	0,02		
5	2578	—	33	1021	3600	119	1,2	0,04	0,7	0,02		
6	2696	13	70	1018	3800	266	1,5	0,10	0,5	0,03		
7	2773	23	144	1015	2600	374	1,7	0,24	0,4	0,05		
8	2682	26	96	1014	2600	236	1,6	0,14	0,3	0,03		
9	2650	24	86									
10	2630	24	150	1014	2400	280	2,0	0,23	0,6	0,07		
11	2553	21	84									
12	2582	13	61	1013	3000	183	1,0	0,07	0,7	0,04		
13	2646	21	123	1010	2400	295	1,0	0,12	1,0	0,12	Le 13, il laisse C. 50. Av. 10.	Le 13, injection intrav. de 12 c.c.; mêmes troubles, mais plus marqués: après l'inject. des 6 premiers c.c. il tombe sur le flanc; respirat. arrêtée, convulsions; reste malade tout le jour (amélior. le soir); à 3 1/2 h. température rectale est de 38°.
14	2510	24	50	1015	2000	100	2,4	0,12	1,8	0,09		
15	2580	13	40	1024	5600	224	1,9	0,07	1,3	0,05		
16	2477	19	151	1012	2400	362	1,2	0,18	0,3	0,05		
17	2658	25	155	1015	3000	465	1,8	0,28	0,9	0,14		
18	2604	24	163	1011	2200	358	1,4	0,23	0,8	0,13		
19	2517	24	88	1023	2800	246	1,5	0,13	1,1	0,10		
20	2516	22	102	1015	2200	213	1,2	0,12	1,5	0,15		
21	2496	20	92									
22	2493	10	95	1015	2300	193	2,1	0,17	1,3	0,11		
23	2591	13	74									

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P2O5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration laissée	Observations
		fèces	urines		pour ‰	par jour	pour ‰	par jour	pour ‰	par jour		
24	2574	10	100	1014	2400	266	1,2	0,13	0,7	0,08		
25	2624	16	128									
26	2628	22	121	1013	2400	230	1,9	0,18	0,7	0,07		
27	2600	24	73									
28	2648	24	91	1013	2400	232	1,4	0,13	0,7	0,07		
29	2662	21	100									
30	2652	29	202	1011	1600	281	1,4	0,25	2,6	0,46		
31	2553	24	151									
1/6	2523	28	194	1018	4800	528	2,5	0,27	2,1	0,23		
2	2534	24	127									

Augmentation des éléments dosés par suite de la cause déjà citée.

L'animal continue à bien se porter dans la suite.

Chez ce lapin, nous avons administré par la voie intraveineuse des doses croissantes de sérum.

1° 1er jour 1 c.c.; 2° 11e jour 1 c.c.; 3° 15e jour 2 c.c.; 4° 21e jour 3 c.c.; 5° 29e jour 6 c.c.; 6° 39e jour 12 c.c.

Le poids descend à peine après chaque injection, sauf après les injections 5 et 6.

Les urines sont inversement correspondantes aux variations du poids. Les oscillations des fèces sont très marquées; elles augmentent après chaque injection; elles étaient aussi généralement plus molles après celles-ci.

L'animal n'a laissé une partie de sa nourriture que le jour de la dernière injection; remarquons aussi qu'il a présenté des troubles surtout respiratoires et circulatoires pendant quelques heures après les injections 5 et 6, ce que nous attribuons, sans pouvoir le préciser, à l'action toxique immédiate du sérum.

La densité varie, en général, inversement à la quantité d'urines : elle s'élève d'une manière accentuée après les injections 4, 5 et 6.

L'azote ‰ suit les oscillations de la densité, surtout pour les trois dernières doses. La quantité absolue suit les variations de l'urine, mais d'une manière atténuée : elle descend aussi presque chaque fois, ou présente peu de différence avec le taux ordinaire.

Le phosphore ‰ descend après les premières doses, tandis qu'après les trois dernières il suit l'azote dans sa courbe ascendante du second jour et retourne ensuite graduellement à la moyenne; la quantité absolue, tout en suivant comme l'azote par jour les fluctuations de l'urine, présente, sauf pour la dernière injection, une tendance à décliner fortement, pour se relever de même dans la suite (sauf pourtant le second jour après la 4e injection).

Enfin, le chlore présente, pendant les 40 jours d'expérience, des fluctuations relatives et absolues qui peuvent difficilement être mises en rapport direct avec les injections et qui s'expliquent parfaitement par les modifications de la quantité d'urine.



GRAPHIQUE N° 43. — *Sérum antidiphtérique.*

Il en résulte donc manifestement que ces doses répétées, croissantes et très élevées, en injection intravasculaire, n'ont provoqué aucun trouble bien marqué ni permanent chez cet animal.

Chapitre III. — Modifications de la sécrétion urinaire après administration de la toxine et du sérum antidiphtérique.

Dans diverses séries d'expériences nous avons administré par voie hypodermique, ces deux substances à des doses variables et d'après des modes différents, à savoir :

ou séparément { 1° sous forme de mélange;
2° tantôt la toxine avant le sérum
3° tantôt l'inverse.

Comme les effets sont nuls ou se confondent avec ceux signalés au chapitre II, nous serons brefs et donnerons seulement trois expériences nouvelles : une pour chaque mode d'administration; trois autres, 3, 4 et 5 se confondent avec les expériences nos 35, 37 et 39 déjà rapportées.

EXPÉRIENCE N° 44. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*
(Voir graphique n° 44.)

Injection hypodermique d'un mélange extemporané :

1°	0,5 c.c.	de	toxine	+ 0,5 c.c.	de	sérum	Pasteur,	1r jour;			
2°	0,75	»	»	»	+ 0,25	»	»	»	»	18e	»
3°	0,90	»	»	»	+ 0,10	»	»	»	»	26e	»

Poids : diminution passagère et peu marquée après la première injection; bien que la proportion de toxine soit absolument et relativement plus élevée, la seconde injection ne produit aucune modification du poids, lequel continue à s'élever lentement.

La 3e injection, par contre, (le sérum est encore plus réduit et la toxine plus notable) provoque une diminution marquée et très rapide du poids pendant 21 jours, puis il y a relèvement lent; une anorexie partielle et très marquée apparaît du 11e au 16e jour; nous nous trouvons ici en présence d'une intoxication chronique manifeste, mais non mortelle.

Aux modifications du poids correspondent des modifications des urines et des fèces. Les fèces augmentent après la première injection et diminuent après la troisième. L'urine de son côté a baissé pendant 4 jours après la première injection; nullement influencée par la seconde, elle présente après la 3e une élévation marquée pendant 2 jours, puis devient en moyenne subnormale pendant le long stade de l'intoxication.

La densité varie d'une manière inverse à celle de la quantité d'urine : augmentation marquée après la première injection; nulle modification après la 2e; après la 3e, chute d'abord, puis augmentation.

De même, l'élimination de l'azote, du phosphore et, en partie, du chlore, oscille d'une manière correspondante; ainsi, le ‰ de ces trois éléments s'élève inversement à la quantité d'urine après la première injection, tandis que le total reste absolument normal.

Après la 2e injection, ni le ‰ ni le total ne s'éloignent de la normale; on peut donc injecter une dose de toxine sûrement mortelle en moins de 48 heures, et prévenir par son association avec le sérum toute modification



JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration laissée	Observations
		fèces	urines		pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	pour °/..	par jour		
25/4	2167	23	112	1013	2600	257	1,8	0,18	0,4	0,04		
26	2120	17	76									
27	2164	12	100	1014	2600	195	1,0	0,07	0,4	0,03		
28	2180	7	51									
29	2260	26	70	1017	3000	234	1,0	0,08	0,7	0,05		
30	2248	20	80									
1/5	2200	18	84									
2	2233	24	102	1015	2800	218	2,5	0,19	0,5	0,04		
3	2223	13	54									
4	2230	30	54	1022	5200	281	2,9	0,16	0,6	0,03		Le 4, injection sous-cutanée de 0,5 c.c. de toxine + 0,5 c.c. de sérum
5	2150	24	37	1027	7600	281	4,8	0,18	0,9	0,03		
6	2120	12	23	1028	8800	202	5,4	0,12	1,2	0,03		
7	2132	18	46	1024	7600	350	3,6	0,17	0,4	0,02		
8	2203	12	85	1016	4200	336	1,8	0,14	0,8	0,06		
9	2184	22	76									
10	2188	21	58	1015	2800	277	1,8	0,18	0,6	0,06		
11	2221	17	140									
12	2219	12	78	1016	4000	316	1,6	0,13	0,3	0,02		
13	2270	19	80									
14	2223	25	101	1011	2200	222	0,3	0,03	0,5	0,05		
15	2143	19	68	1013	2000	122	0,8	0,05	0,5	0,03		
16	2166	18	54									
17	2230	24	98	1013	1800	255	1,8	0,25	0,3	0,05		
18	2212	18	186									
19	2190	23	87	1014	2400	285	1,3	0,15	0,4	0,05		
20	2228	19	151									
21	2203	16	50	1020	2400	120	1,6	0,08	1,0	0,05		De l'urine a été perdue.
22	2265	24	112	1012	2000	224	0,7	0,08	0,5	0,06		Le 22, injection de 3/4 c.c. toxine + 1/4 c.c. de sérum.
23	2240	10	92	1013	2000	184	1,3	0,12	0,4	0,04		
24	2263	23	121	1015	3200	333	1,6	0,17	0,3	0,04		
25	2272	18	88									
26	2300	24	96	1015	3400	316	1,8	0,18	0,5	0,05		
27	2273	26	90									
28	2280	18	92	1016	3200	294	2,2	0,20	1,0	0,09		
29	2290	16	93	1016	3200	295	2,2	0,20	1,0	0,09		
30	2300	25	171	1010	2400	420	0,7	0,12	2,6	0,44		Le 30, injection de 9/10 c.c. de toxine + 1/10 c.c. de sérum.
31	2216	21	219	1012	2600	569	1,2	0,26	3,3	0,72		
1/6	2110	25	96	1015	3600	346	1,2	0,12	0,9	0,09		
2	2140	22	135	1019	4400	594	2,1	0.28	1,9	0,26		
3	2174	21	106	1016	3800	402	1,7	0,18	1,6	0,17		
4	2056	19	49	1024	5600	274	1,5	0,07	4,8	0,23		
5	2130	22	163	1019	4600	750	2,1	0,34	0,8	0,13		
6	2063	20	125	1025	5600	520	3,3	0,31	3,3	0,31		
7	2042	24	61									
8	2034	25	21	1030	8800	228	3,5	0,10	2,6	0,07	Laisse C. 113. Av. 14.	
9	2060	7	31									
10	2000	9	71								Laisse C. 200. Av. 21.	
11	1862	7	53								Laisse C. 200. Av. 36.	
12	1802	13	87									
13	1782	9	88								Laisse C. 93. Av. 28.	
14	1790	12	81								Laisse Av. 27.	
15	1704	13	63									
16	1708	12	61									
17	1703	9	63									
18	1684	6	43									
19	1738	14	23									
20	1800	21	66									

Nous cessons les analyses d'urine à partir du 10 lorsque nous constatons que l'expérience est en tout conforme à celles relatées au chapitre de l'intoxication chronique mortelle.

L'animal, à partir du 18, semble cependant revenir à un état meilleur ; l'inappétence cesse et le poids tend à s'élever ; nous continuons encore à le tenir en observation.

GRAPHIQUE N° 44. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*

anormale du poids, des urines et de l'élimination de l'azote, du phosphore et de chlore; il y a désintoxication complète pour les différentes fonctions énumérées.

Quant aux modifications dans la composition de l'urine après la 3e injection, elles sont intéressantes à divers points de vue. Nous voyons d'abord que pendant les deux jours de polyurie le °/₀₀ d'azote et de phosphore diminue tandis que celui du chlore augmente notablement.

De plus, alors que le total d'azote et de phosphore pendant ces deux jours n'est aussi que modérément augmenté, le total du chlore devient 8—10 fois plus considérable. Pendant les deux jours suivants, la quantité absolue et relative d'azote et de phosphore s'élève graduellement au fur et à mesure de la consommation de la substance propre de l'animal; le chlore, de son côté, présente des oscillations relatives et absolues correspondantes, mais plus marquées. Au point de vue des divers facteurs considérés, l'intoxication par la toxine combinée avec une dose suffisante de sérum se caractérise donc absolument par les mêmes phénomènes que l'intoxication par la toxine seule : c'est ce que confirment encore les expériences suivantes, où la toxine et le sérum ont été administrés séparément et à des intervalles variables.

EXPÉRIENCE N° 45. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*

(Voir graphique n° 45.)

JOURS	POIDS	Quantités		DENSITÉ	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration laissée	Observations
		fèces	urines		pour °/..	par jour	pour °/..	par jour	pour °/..	par jour		
19/4	2152	18	114	1013	2200	252	0,9	0,10	1,5	0,17		
20	2215	17	116									
21	2237	27 diarrh	115	1013	2200	299	1,25	0,17	1,0	0,14		
22	2226	22	160									
23	2180	19	117	1013	1400	170	1,05	0,12	0,95	0,11		
24	2210	21	126									
25	2208	21	68	1015	2400	163	1,2	0,08	1.5	0,10		Le 25, à 10 h. 20, 0,5 c.c. sérum (sous-cut.). (Avant de faire la 2de inject. nous enlevons l'urine émise.) A 4 h. 20, 0,5 c.c. toxine.
26	2157	21	135	1012	1400	189	0,45	0,06	1,8	0,24		
27	2148	7	124	1013	1600	188	0,95	0,12	0,6	0,07		Le 27 au soir, pas d'induration au niveau de l'injection.
28	2190	20	130	1013	2000	260	0,75	0,10	0,4	0,05		
29	2200	21	120	1010	2000	240	0,70	0,08	0,4	0,05		Le 29, 0,5 c.c. de toxine (sous-cut.).
30	2200	19	131	1012	1800	236	0,80	0,10	0,9	0,12		
1/5	2235	19	117	1015	2000	234	1,3	0,15	0,6	0,07		
2	2243	21	152	1012	1700	257	0,9	0,14	0,8	0,12		
3	2197	32	142	1014	2400	340	0,8	0,11	3,2	0,45		Le 3, 0.75 c.c. de toxine (sous-cut.).
4	2020	5	175	1012	2000	350	0,65	0,11	6,3	1,10	Laisse tout.	
5	1902	—	10	—	—	—	—	—	—	—	» »	
6	1889	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» »	
7	1880	—	—	—	—	—	—	—	—	—		

Mort le 7 vers midi ; avant la mort paralysies et refroidissement.

Autopsie : Lésions locales marquées; lésions internes de l'empoisonnement aigu : capsules fortement congestionnées, foie jaune.

1° Injection hypodermique : 0,5 c.c. de sérum ; 6 heures après 0,5 c.c. de toxine;

2° Injection hypodermique : 0,50 c.c. de toxine, 4 jours après;
3° » » 0,75 c.c. » » 8 » »

La première dose de toxine détermine une légère modification du poids et de l'urine; la 2e dose, pratiquée 4 jours après l'administration du sérum, quoique sûrement mortelle, ne détermine absolument aucune modification du poids, des fèces ou des urines. Par contre, la 3e dose provoque une intoxication aiguë presque typique : chute du poids, selles plus abondantes, augmentation d'urine et diminution moins marquée de la densité; élimination absolument disproportionnée entre l'azote et le phosphore d'une part, le chlore d'autre part, lequel présente l'ascension brusque habituelle.

EXPÉRIENCES Nos 35, 37 et 39. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*
(Voir plus haut.)

Ces expériences confirment en tout point les résultats de l'expérience précédente.

EXPÉRIENCE N° 46. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*
(Voir graphique n° 46.)

JOURS.	POIDS.	Quantités		DENSITÉ.	N (c.c.)		P_2O_5 (gr.)		NaCl (gr.)		Ration laissée	Observations
		fèces.	urines.		pour °/oo	par jour	pour °/oo	par jour	pour °/oo	par jour		
22/4	2250	13	170	1013	2000	307	1,2	0,19	1,2	0,18		
23	2208	21	137									
24	2200	17	109	1011	1700	230	0,7	0,09	1,8	0,11		
25	2220	25	161									
26	2167	24	99	1014	2000	230	0,7	0,08	1,6	0,18		
27	2167	19	131									
28	2164	—	107	1015	2600	278	1,2	0,13	0,8	0,08		
29	2218	22	123	1016	3000	369	0,8	0,09	3,9	0,48	Laisse C. 112.	**Le 29 à 8 heures, injection de 0,5 c.c. de toxine; à 2 h., injection de 2 c.c. de sérum.**
30	2039	18	103	1014	3400	350	1,2	0,12	2,5	0,26	» C. 104.	
1/5	1953	6	29	1023	6000	174	2,1	0,06	3,3	0,09	» tout.	
2	1900	—	30	1023	7200	216	1,8	0,05	3,2	0,10	» »	
3	1860	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» peu.	
4	1882	—	—	—	—	—	—	—	—	—	» »	
5	1880	13	66	1016	4400	290	0,6	0,04	4,5	0,30	» »	
6	1752	9	74	1013	4600	340	0,3	0,02	2,3	0,17	» »	**Albumine.**
7	1680	6	113	1015	7800	881	0	0	1,5	0,17	» tout.	**Id.**
8	1520	—	40	1020	8000	320	0	0	1,0	0,04	» »	**Id.**
9	1456	—	—	—								

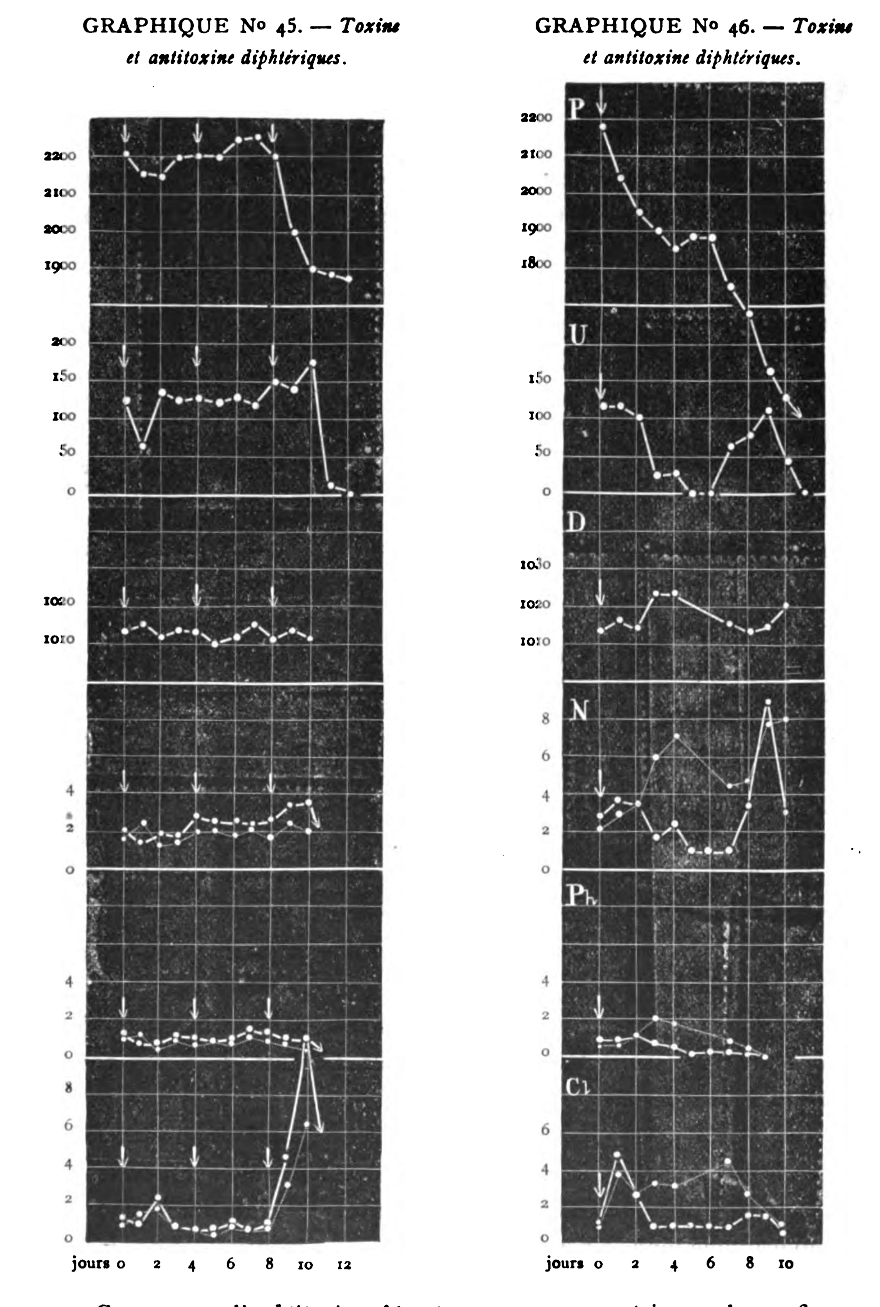
Mort le 9, au soir.

Autopsie : Congestion du foie; reins jaunâtres à la périphérie; congestionnés dans la zône médullaire; capsules surrénales assez volumineuses, gris sâle. Au niveau du lieu d'injection, pas d'induration, mais plaque nécrotique étendue.

Injection hypodermique de 1/2 c.c. de toxine.
» » de 2 c.c. de sérum 6 heures après.

GRAPHIQUE N° 45. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*

GRAPHIQUE N° 46. — *Toxine et antitoxine diphtériques.*



Comme on l'a déjà signalé, et comme nos expériences le confirment,

on ne prévient plus la mort dans ces conditions; mais comme le démontre à nouveau cette expérience on la retarde considérablement.

Quant aux modifications de l'urine, elles se confondent absolument avec celles d'une intoxication chronique mortelle.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES AU SUJET DE L'ACTION DES TOXINES ET ANTITOXINES SUR LA NUTRITION.

De l'ensemble des expériences exposées dans cette partie de notre mémoire et des conclusions que nous en avons tirées, retenons ce qui suit :

1° *Le venin* à petite dose ne provoque pas d'intoxication à longue échéance, avec période latente marquée; la dose simplement mortelle entraîne la mort après quelques heures.

2° L'animal meurt de plus en plus rapidement, en quelques minutes même, à mesure qu'on dépasse la quantité simplement léthale.

3° Entre la dose toxique minimale et la dose minimale mortelle il n'y a qu'une zone maniable très limitée.

4° La dose simplement toxique n'amène chez le lapin qu'une intoxication fugace.

Ce que nous venons de dire de l'intoxication en général, s'applique aux variations qu'on observe du côté du poids et des évacuations urinaires et fécales.

Ainsi 1° la dose non toxique donnée même à diverses reprises, n'abaisse le poids à aucun moment.

2° La dose simplement toxique détermine une chute de poids relativement minime et disparaissant déjà après 24 heures. Cette chute s'explique aisément par les troubles fonctionnels entraînant une augmentation de l'urine, des fèces, peut-être aussi des pertes cutanées et respiratoires.

En un mot, le venin est un poison fonctionnel, nerveux, et non un poison nutritif.

L'antivenin en tant que contre-poison du venin est absolument inoffensif; tout au plus, est il légèrement nuisible à haute dose par son dissolvant, le sérum sanguin.

C'est un contre-poison préventif et curatif ou plutôt inhibitif, des symptômes fonctionnels de l'intoxication par le venin; seulement, en tant qu'antidote curatif, il est sans action sur les troubles nutritifs qui résultent des symptômes fonctionnels déjà apparus; ceux-ci se manifestent dès lors par des variations dans le poids et les egesta.

L'action toxique de la *tétanine,* de la *botuline* et de la *toxine diphtérique*



se distingue de celle du venin sous différents rapports; toutes trois déterminent :

1° A petite dose un empoisonnement chronique mortel ou non, n'apparaissant qu'après une période latente de plusieurs jours;

2° A dose simplement, mais nettement mortelle, l'intoxication ne survient de même qu'après plusieurs heures et n'amène la mort qu'au bout de plusieurs jours;

3° Quelle qu'élevée que soit la dose mortelle, la mort n'est jamais rapide. Toutefois la période latente et la durée de survie sont dans une certaine limite en rapport avec la dose mortelle;

4° La dose déterminant l'intoxication aiguë est notablement supérieure à la dose simplement toxique (tétanine chez le lapin surtout); en d'autres termes, la zône maniable est très étendue.

5° A la suite d'une dose simplement toxique, il apparaît après plusieurs jours, une intoxication qui s'accroît de plus en plus pendant plusieurs jours puis décroît avec la même lenteur (tétanine et surtout botuline, toxine diphtérique beaucoup moins).

6° En général, les symptômes fonctionnels n'apparaissent pas d'emblée, ne sont pas prédominants dans l'intoxication et disparaissent avant les symptômes nutritifs.

7° Toute intoxication chronique non mortelle, chronique mortelle, subaiguë ou aiguë, provoque une chute rapide, considérable et prolongée du poids, même en l'absence de toute anorexie. Cette chute si brusque et si accentuée est due seulement pour une minime partie à une augmentation des fèces; elle ne résulte donc pas d'un défaut d'absorption ou de digestion, mais bien d'une augmentation des processus de la désassimilation.

Et de fait, toutes nos expériences démontrent que chaque diminution de poids s'accompagne d'une élévation dans la quantité d'urine et particulièrement de ses éléments constituants, azote, phosphore, chlore et soufre; donc ces toxines constituent toutes trois des poisons nutritifs cataboliques.

Sont-elles également des poisons nutritifs anaboliques diminuant l'assimilation?

Puisque le lapin, bien que frappé d'une intoxication tétanique grave, présente une augmentation d'appétit et peut réparer ainsi des pertes considérables, augmenter même en poids et conséquemment élever son bilan nutritif, la tétanine paraît être avant tout un poison nutritif catabolique, non un poison anabolique; il détermine un effet analogue à celui des stimulants (strychnine, exercices corporels etc.).

Il n'en est pas de même dans les intoxications botulinique et diphté-



rique. L'appétit, à l'inverse de ce qui se passe dans l'empoisonnement tétanique, après s'être maintenu au début de l'empoisonnement, faiblit bientôt et peut disparaître complètement. Les fonctions de digestion, d'absorption et d'assimilation languissent et s'arrêtent donc. De sorte que ces deux toxines, tout en pouvant agir exclusivement comme poisons cataboliques deviennent facilement des poisons anaboliques.

Dans ce même ordre d'idées, on peut affirmer que la toxine diphtérique paraît être un poison anabolique à un plus haut degré que la botuline.

Ces trois toxines se distinguent par conséquent au point de vue de l'action anabolique, sinon qualitativement, du moins quantitativement.

Reste à savoir si leur action catabolique est la même. A priori, on peut affirmer que non : la symptomatologie qu'elles provoquent diffère en effet d'une façon très nette; dès lors, le catabolisme qu'elles entrainent ne peut siéger dans les mêmes organes; et chacun de ceux-ci ayant une composition chimique, et par suite une désassimilation propre, les egesta qui en dérivent doivent varier, sinon en nature, du moins en quantité.

Voyons si les données expérimentales établissent ces variations.

Et d'abord, quel catabolisme provoquent les intoxications de même intensité par ces trois toxines? Puisque pour la même durée d'empoisonnement mortel l'élimination des éléments urinaires est plus considérable sous l'influence de la botuline que sous celle de la toxine diphtérique, plus accentuée sous l'influence de la toxine diphtérique que sous celle de la tétanine, on semble autorisé à conclure que l'action catabolique décroît de la botuline à la toxine diphtérique et à la tétanine; en d'autres mots, la perte de la substance organisée est la plus intense pour la botuline, ensuite pour la toxine diphtérique, enfin pour la tétanine.

Un catabolisme de même intensité globale, agit-il toujours dans le même rapport sur tous les éléments nutritifs : les hydrates de carbone, les graisses, les substances azotées, les sels et l'eau? Sont-ils toujours détruits ou éliminés dans la même proportion?

Comme nos analyses ne portent que sur l'urine, nous pouvons seulement juger de l'élimination quantitative et qualitative de celle-ci. Afin de ne pas nous appesantir sur cette question, qui demanderait des expériences absolument rigoureuses, contentons-nous de faire remarquer que la composition centésimale de l'urine dans les intoxications comparables par la tétanine et la botuline, nous semble être la même; par contre, nos expériences démontrent dans l'empoisonnement par la toxine diphtérique, une augmentation disproportionnée du chlore par rapport à celle de l'azote et du phosphore.



Nous avons discuté plus haut les diverses interprétations qu'on peut donner de ces phénomènes, nous n'y reviendrons donc pas.

Comme il ressort de nos nombreuses expériences, les trois antitoxines étudiées au point de vue de leur action nutritive sont absolument sans influence sur les phénomènes intimes de l'assimilation et de la désassimilation.

Aucune d'elles ne modifie dans un sens ou dans l'autre ces processus fondamentaux de l'activité vitale; les éliminations, le poids, l'appétit ne changent pas à la suite de l'administration, même à doses relativement élevées, de ces contre-poisons. Ils agissent donc à peine comme corps étrangers.

Nous devons toutefois faire observer de nouveau que ces antitoxines, en tant qu'administrées sous forme de sérum, peuvent exercer du côté du tube digestif, sur l'appétit, et indirectement sur l'élimination urinaire, une influence nuisible passagère qu'on doit attribuer aux substances minérales et à certaines substances organiques spéciales sans action antitoxique, lesquelles sont contenues dans le sérum des animaux immunisés.

Travail du laboratoire de pathologie générale de Paris
(Prof. Ch. Bouchard).

La botuline et la toxine diphtérique : quelques considérations

PAR

A. CHARRIN et H. CLAUDE.

Les travaux du professeur Van Ermengem (1) ont apporté dans ces derniers temps une vive lumière dans la question si complexe des intoxications d'origine alimentaire connues sous le nom de botulisme. On sait, en effet, qu'en 1895 ce savant a découvert dans le tissu conjonctif d'un jambon conservé dans la saumure, un bacille anaérobie, le bacillus botulinus, dont il a étudié les caractères morphologiques et l'action pathogène. — Il a montré que, dans un milieu liquide convenable, ce bacille donne naissance à des produits extrêmement toxiques, capables d'engendrer, lorsqu'on les injecte aux animaux, les mêmes accidents que détermine l'ingestion de la chair du jambon qui contenait le microbe. — Van Ermengem a conféré le nom de botuline à ce poison sécrété par ce bacillus botulinus; il l'a considéré comme une toxine plus ou moins analogue aux toxines élaborées par divers microbes pathogènes.

Le rôle sans cesse grandissant attribué à l'heure actuelle en pathologie à ces poisons microbiens explique l'intérêt qui s'attache à cette découverte du professeur Van Ermengem, d'autant que cette nouvelle substance jouit d'une propriété que ne possèdent pas, en général, les produits microbiens connus jusqu'alors : elle provoque des phénomènes d'intoxication,

(1) Archives de Pharmacodynamie, Vol. II, 1896 et Vol. III, 1897.

après absorption par les voies digestives. CHARRIN, en effet, dès 1889, a démontré qu'une toxine très active, comme celle de la diphtérie, introduite par l'estomac à des doses vingt ou trente fois supérieures à la quantité mortelle en injection souscutanée, laissent l'animal en parfait état.

Il semblait donc, a priori, que la substance active de la botuline se différenciait nettement ainsi des autres poisons d'origine microbienne. Toutefois, nos connaissances sur la nature et le mode d'action de ces produits complexes élaborés in vitro par les infiniment petits sont, il faut bien l'avouer, tellement imparfaites qu'il est bien imprudent, à l'heure actuelle, de tenter une définition et une classification permettant de les ranger les unes parmi les toxines, les autres ailleurs, dans les divers groupes alcaloïdiques. On a surtout cherché à établir le rôle morbifique de ces corps; mais connaissant fort peu leur composition chimique, on n'a pu établir entre eux que des distinctions un peu artificielles par des moyens de séparation relativement grossiers.

Il est nécessaire d'entrer dans une voie d'analyses plus fines, afin d'éviter de constater toujours et seulement la résultante d'actions souvent diverses, sinon antagonistes : c'est ce qu'ont tenté de faire dans ces derniers temps quelques expérimentateurs. — Nous voudrions précisément, en rappelant leurs travaux, montrer l'application qui peut être faite, à l'étude de la nature de cette botuline, des résultats obtenus, en utilisant des toxines relativement connues antérieurement.

L'action des substances microbiennes, par exemple, sur le cœur a été soigneusement étudiée par CHARRIN et GLEY (1), d'abord, puis par CHARRIN et BARDIER (2), etc. Les expériences de ces derniers auteurs prouvent que si l'on fait à une grenouille une injection intrapéritonéale de 1/2 à 3/4 c.c. de toxine diphtérique, ou de 1/5 à 2 c.c. de toxine pyocyanique, le cœur modifie son rythme; peu à peu ses battements se ralentissent, ou s'accélèrent, suivant les produits, et présentent des intermittences, des modalités d'arythmie.

Le ralentissement cardiaque a été également observé chez le lapin : l'injection de 1 c.c. de poison diphtérique a entrainé dix heures après, une sensible décroissance dans le nombre des battements.

De plus, sur un lapin qui avait reçu 4 c.c. de principes actifs diphtériques, on constata, au bout de cinq heures, en même temps qu'un ralentissement, la présence d'une sorte de double crochet sur la ligne

(1) Soc. de Biologie, 26 nov. 1892, et Comptes rendus Acad. des Sc., 19 juin 1893.
(2) Arch. de Physiologie, juillet 1897.

diastolique ; cette ondulation double prolongée était singulièrement visible sur un tracé obtenu avec la vitesse moyenne du cylindre. Ce double crochet est peut-être l'expression du défaut de synchronisme des deux systoles ventriculaires, mais en tout cas il s'agissait d'une modification semblable à celles qui se manifestent en clinique par des dédoublements ou par certains bruits de galop.

Ces expériences prouvent donc bien que ces corps jouissent d'une action cardiaque, action qui se manifeste de plusieurs façons, soit par des modifications du rythme, soit par des irrégularités du jeu des valvules.

Il était nécessaire de pousser plus loin les investigations pour rechercher si la température modifie l'action de ces poisons microbiens et s'il existe des différences entre les parties solubles dans l'alcool et les parties insolubles de ces composés. Or, il résulte des expériences de CHARRIN et BARDIER que ces différences de température ne modifient pas sensiblement les propriétés des toxines pyocyaniques, du moins relativement à l'appareil cardiaque. Ces substances actives sur le myocarde sont solubles dans l'alcool ; elles n'existent pas ou sont en tout cas moins abondantes dans le précipité alcoolique. — De ces travaux se dégage donc la notion de la pluralité des toxines morbifiques pour un unique agent, le bacille pyocyanique, par exemple. Ce sont les substances microbiennes *solubles* dans l'alcool qui ont le plus d'action sur le cœur ; or, le bacille pyocyanique, en dehors des éléments volatils, fabrique, on le sait depuis longtemps, des principes *insolubles,* générateurs d'entérite, d'hyperthermie, etc. « Il existe donc à côté des sécrétions capitales, dominantes de l'ordre des protéines, des diastases, il reste donc des sécrétions secondaires. Les sécrétions importantes que la chaleur altère, que l'alcool précipite, donnent à la maladie son caractère distinctif, essentiel ; les autres font naître les symptômes accessoires. » (CHARRIN.)

Voilà donc des poisons microbiens (sécrétions diphtérique et pyocyanique) dont la nature et les propriétés diverses deviennent chaque jour plus précises. Un des points mis en relief a trait particulièrement à l'action cardiaque ; or, parmi les accidents du botulisme, on observe fréquemment des troubles assez graves du côté du cœur ; il était donc permis de supposer que la botuline provoquait des modifications dans le fonctionnement de cet organe : CHARRIN et BARDIER(1) ont appliqué à cette nouvelle toxine de VAN ERMENGEM leur méthode d'exploration.

Ils ont constaté que cette botuline injectée dans une des veines de

(1) Soc. Biologie, 15 janvier 1898.



l'oreille jouit d'une forte toxicité; une demi-heure ou trois quarts d'heure après la pénétration de 3/4 à 1 c.c. dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, on note un premier ralentissement du cœur, qui ne tarde pas à s'accentuer de plus en plus; au bout d'une heure un quart environ on remarque une tendance à l'arythmie. De plus, alors que dans le tracé cardiographique normal, le claquement des valvules sigmoïdes est représenté par un seul crochet, placé sur la ligne de diastole, on voit, dans cette intoxication botulinique, sur cette ligne, une sorte de plateau, une double ondulation qui paraît indiquer un défaut de synchronisme des contractions cardiaques; ce phénomène est analogue à celui qu'on constate en clinique, qui s'accuse à l'oreille par le dédoublement du second bruit. Cette modification persiste souvent; le ralentissement va s'exagérant, le cœur arrive au rythme d'une pulsation par seconde, au lieu des quatre de l'état normal.

Cette dernière phase des accidents cardiaques occasionnés par la botuline est parfois relativement très longue; elle peut durer une demi-heure; puis le myocarde s'arrête définitivement : l'animal meurt deux, trois, quatre heures après l'injection.

A l'autopsie, on trouve un cœur congestionné, volumineux, distendu, les parois sont flasques, peu résistantes; ces constatations semblent révéler que la botuline se conduit à titre de poison diastolique.

Si l'on rapproche cette influence de celle des toxines pyocyanique ou diphtérique, on voit que les mêmes modifications circulatoires créées par ces poisons en clinique sont reproduites par l'expérimentation; mais la botuline paraît agir sur le cœur d'une façon bien plus active : son action se fait sentir presqu'aussitôt après son entrée dans l'organisme; en outre, le ralentissement est considérable, la mort survient très rapidement. — Il est loin d'en être ainsi avec les toxines pyocyanique ou diphtérique; en général, il faut attendre six, huit, dix heures avant d'observer des accidents cardiaques; l'animal ne succombe qu'une demi-journée après. De telle sorte que de ces trois poisons, la botuline est celui qui retentit le plus vite sur l'économie; il ne paraît véritablement pas y avoir de période d'incubation. C'est là un caractère différentiel sur lequel on ne saurait trop insister car il est en opposition avec ce que nous savons aujourd'hui des propriétés principales de certaines toxines, toxine tétanique, diphtérique, etc., qui, introduites dans la circulation, ne manifestent leur action qu'après une phase d'incubation silencieuse plus ou moins longue. Il semble que ces poisons, qu'on a rapprochés des enzymes, doivent subir dans les tissus des transformations qui les rendent nocifs; ces transformations opérées en un temps variable sont telles que leur pouvoir toxique ne se manifeste, quelle que soit

la quantité introduite dans le milieu intérieur, qu'après ce temps d'élaboration, contrairement à certains poisons organiques, surtout aux alcaloïdes, dont l'action perturbatrice ou destructive est à peu près immédiate.

Mais à côté des modifications cardiaques un peu spéciales que détermine la botuline, il faut rappeler la propriété si curieuse que possède ce poison microbien d'être toxique lorsqu'il est introduit par la voie digestive. Pourquoi cette substance se conduit-elle autrement que les autres toxines, et pourquoi tout d'abord les toxines déjà connues sont-elles à peu près inoffensives lorsqu'on les fait ingérer?

Les travaux de CHARRIN et LEFÈVRE vont nous donner des indications précieuses à ce sujet. — Il est permis de supposer, en effet, que ces toxines ne sont inoffensives dans le tube digestif que parce qu'elles sont neutralisées ou détruites par les sucs déversés par les glandes le long du tractus gastro-intestinal, ou parce qu'elles rencontrent dans la muqueuse une barrière s'opposant par un mécanisme quelconque à leur absorption.

CHARRIN avait déjà vu, avec CASSIN, que cette muqueuse intestinale constitue, lorsqu'elle est dans son intégrité complète, un moyen de résistance très important.

Dans des recherches inédites, nous avons tenté de savoir si les modifications histologiques donnaient une explication de cette différence de toxicité entre la botuline et les toxines microbiennes. — Dans ce but, sur des lapins et sur des cobayes, après avoir isolé des fragments d'anses intestinales entre deux ligatures, nous avons introduit des quantités identiques de toxine diphtérique et de botuline : dans les deux cas, on a toujours constaté les mêmes caractères : l'épithélium était conservé intact, les glandes et le tissu conjonctif sousmuqueux étaient également envahis par une prolifération considérable de cellules rondes; en même temps, les vaisseaux étaient dilatés, gorgés de sang. Jamais il n'a été possible de déceler de différence notable dans ces modifications.

Dans une autre série d'expériences, nous avons essayé de détruire l'épithélium des anses isolées et de faire pénétrer, comme dans l'expérience précédente, des doses égales de toxine diphtérique et de botuline; notre but était de rechercher si, après la destruction de l'épithélium, ces différences d'action des deux poisons existeraient toujours, autrement dit, si la toxine diphtérique serait aussi toxique dans ce cas que la botuline. — Malheureusement, la survie des animaux n'a pas été assez longue; les brûlures ont entraîné des complications accessoires qui ne permettent pas d'attribuer à ces expériences une valeur scientifique suffisante : dans les deux cas, les animaux ont succombé dans un laps de temps sensiblement égal.

D'un autre côté, l'un de nous a étudié, avec ANDRÉ LEFÈVRE, l'action des ferments digestifs sur les toxines. — Déjà l'on savait, par les travaux de CHARRIN et MANGIN, de METCHNIKOFF (1), que les bactéries qui végètent dans des produits microbiens solubles diminuent la toxicité de ces produits; ce fait pouvait peut-être expliquer la diminution d'activité de ces poisons microbiens ingérés, car on connaît l'extraordinaire multiplicité des germes du tractus gastro-intestinal. Mais cette influence des bactéries est lente; elle ne saurait avoir l'intensité des sucs glandulaires ou de leurs ferments.

L'un de nous a spécialement examiné, en collaboration avec ANDRÉ LEFÈVRE, l'action de la pepsine. — On fait agir sur une toxine diphtérique active des pepsines solubles ou insolubles; on ajoute à ce mélange de toxine et de pepsine une quantité d'HCl telle que ce mélange contient en définitive 3 °/₀₀ de cet HCl. — Après digestion à 39° on saturait cet acide chlorhydrique par une quantité équivalente de soude; on filtrait aseptiquement, puis on injectait à des cobayes un volume déterminé de solution, correspondant, suivant les expériences, à 1 c.c. ou 1,5 c.c. de la toxine primitive. — La même quantité de cette même toxine, ayant séjourné pendant un temps égal dans la même étuve, était injectée à des témoins.

D'autre part, on a expérimenté isolément l'action de l'acide chlorhydrique et du sulfate de chaux que contient toujours la pepsine à doses infinitésimales, mais non négligeables, car on pourrait penser que ce sel fixe une partie des secrétions microbiennes.

Ces recherches ont autorisé certaines conclusions : Le sulfate de chaux agit, mais surtout en solution chlorhydrique; il atténue peut-être par suite d'une fixation les effets nuisibles de la toxine diphtérique. — L'acide chlorhydrique semble avoir une influence retardatrice; la digestion pepsique à 39° en présence de cet acide diminue l'activité de cette toxine.

Ces faits sont intéressants parce qu'ils montrent que ces composés, agents morbifiques si puissants, sont instables, variables dans leur constitution, dans leurs effets, contrairement à beaucoup d'autres poisons organiques. L'innocuité, par conséquent, de ces corps dans le tube digestif normal s'explique par les résultats des expériences in vitro.

Dans ces conditions, il était à supposer que la botuline, qui demeure active tout en pénétrant par la voie gastro-intestinale, devait se comporter autrement dans les expériences analogues. En effet, si on reprend les mêmes séries de recherches, en soumettant la botuline à la pepsine, à HCl au

(1) Soc. de Biologie, 31 juillet 1897.

sulfate de chaux, on obtient des atténuations parfois à peine marquées, toujours moindres que celles qu'on enregistre avec la sécrétion du bacille de Löffler. On voit donc que, dans ce cas encore, la botuline offre des réactions différentes de celles des toxines ordinaires.

Enfin, une dernière particularité distingue, à notre connaissance, cette botuline des autres sécrétions bacillaires généralement étudiées, c'est que, tout en étant assez sensible à la chaleur, elle réclame un chauffage plus prolongé pour perdre toute action.

Il serait aisé de poursuivre ces comparaisons; ce que nous avons tenté n'a pas d'autre but que de commencer à établir des analogies et des différences entre les différentes sécrétions bactériennes, en dehors de l'action sur l'animal. On peut voir combien certains de ces produits se rapprochent, les toxines diphtérique et tétanique par exemple, tandis qu'on s'aperçoit des dissemblances considérables de quelques autres. N'est-ce pas là une méthode à suivre pour arriver à établir parmi ces toxines, des catégories, des groupes, des classements?

Paris, 1 mai 1898.

5t.





